

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)



УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№ 4

2020



Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
(Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ № ФС77-77594
от 31 декабря 2019 г.)

ISSN 2227-1848 (печатная версия)
ISSN 2687-1637 (электронная версия)

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

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена – свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

Адрес редакции:
Россия, 432017, г. Ульяновск,
ул. Набережная реки Свияги,
д. 40, корп. 3
Тел.: 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Редакционная группа:
Е.Г. Туженкова, Е.П. Мамаева,
Н.В. Пенькова

Оригинал-макет подготовлен
и тираж опечатан
в Издательском центре
Ульяновского государственного
университета:
432017, г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 24.12.2020.
Дата выхода в свет 28.12.2020.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 19,4. Тираж 500 экз.
Заказ № 151 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4
2020

Главный редактор – В.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – М.В. Балыкин (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – А.М. Шутов (Ульяновск, Россия)
Ответственный секретарь – И.В. Антипов (Ульяновск, Россия)

Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)
В.И. Горбунов (Ульяновск, Россия)
А.В. Жестков (Самара, Россия)
А.Г. Зарифьян (Бишкек, Кыргызстан)
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)
М.В. Кукош (Нижний Новгород, Россия)
Е.И. Маевский (Пушкино, Россия)
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)
Н.И. Потатуркина-Нестерова (Ульяновск, Россия)
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Танащян (Москва, Россия)
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
Н.Г. Камышев (Санкт-Петербург, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
В.В. Родионов (Москва, Россия)
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)
М.М. Филиппов (Киев, Украина)
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)
А.Л. Чарышкин (Ульяновск, Россия)

© Ульяновский государственный университет, 2020

* Воспроизведение всего или части данного издания
недопустимо без письменного разрешения редакции.

16+



Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered
in the Federal Service
for Supervision
in the Sphere of Communications,
Information Technology
and Mass Communications.
Certificate of Registration
of Media Outlet III
№ ФС77-77594, December 31, 2019.

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)

**The journal is included by the Higher
Attestation Commission of the Ministry
of Education and Science of the Russian
Federation in the list of Russian reviewed
scientific journals, in which major scientific
results of theses for academic degrees
of doctor and candidate of science have
to be published**

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

Editor's office:
Russia, 432017, Ulyanovsk,
Naberezhnaya Sviyaga River St., 40, building 3
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.G. Tuzhenkova, E.P. Mamaeva,
N.V. Penkova

The dummy is prepared
and circulation is printed
in the Publishing Center
The Ulyanovsk State University:
432017, Ulyanovsk,
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 24.12.2020.
Date of the press 28.12.2020.

Format 60×84 1/8.
Print. page 19,4.
Circulation is 500 copies.
Order No. 151 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 4

2020

Editor-in-chief – V.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – A.M. Shutov (Ulyanovsk, Russia)
Executive editor – I.V. Antipov (Ulyanovsk, Russia)

Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)
P.L. Antignani (Rome, Italia)
E.S. Belozerov (St. Petersburg, Russia)
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)
V.I. Gorbunov (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)
A.G. Zarif'yan (Bishkek, Kyrgyzstan)
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)
M.V. Kukosh (N. Novgorod, Russia)
E.I. Maevskiy (Pushchino, Russia)
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)
N.I. Potaturkina-Nesterova (Ulyanovsk, Russia)
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan)

Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)
N.G. Kamyshev (St. Petersburg, Russia)
S.G. Krivoschekov (Novosibirsk, Russia)
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)
A.L. Charyshkin (Ulyanovsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	8
Гуменюк Л.Н., Сарчук Е.В., Андрощук Н.А. КОРРЕКЦИЯ ИНСОМНИИ СИНТЕТИЧЕСКИМ МЕЛАТОНИНОМ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.....	8
Бофанова Н.С., Петрова Е.В., Калистратов В.Б., Нестеренко Е.Н., Чиж Д.И. ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ.....	19
Симонова Ж.Г., Приходько М.Н., Шульгина Е.М. ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ И ПОЖИЛОЙ ВОЗРАСТ: ЕСТЬ ЛИ ПРОБЛЕМА?	30
Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю., Маркевич М.П. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ	40
Рузов В.И., Белогубов П.В., Бутов А.А., Бурмистрова В.Г., Шарафутдинова Р.Р., Белогубова К.Н. ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ НЕГОМОГЕННОСТЬ МИОКАРДА У АЛКОГОЛЬЗАВИСИМЫХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА	51
Торосян М.Х., Шевченко Т.В., Родионов В.В., Савинов Ю.Г., Веряскина Ю.А., Кометова В.В., Шарафутдинов М.Г. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА У ПАЦИЕНТОК С ЛЮМИНАЛЬНЫМ HER2-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	61
Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Генинг Т.П., Кузнецова Т.И. ЭКСПРЕССИЯ ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО И ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРОВ РОСТА В ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА РАННЕГО РЕЦИДИВА.....	74

ФИЗИОЛОГИЯ	87
Говорухина А.А., Новоселова А.А., Ибрагимова Э.Э., Осин М.В. ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ СТУДЕНТОВ НА НАЧАЛЬНОМ ЭТАПЕ АДАПТАЦИИ К СОЦИАЛЬНО-ЭКОЛОГИЧЕСКИМ УСЛОВИЯМ.....	87
Цикуниб А.Д., Алимханова А.Х. ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ САХАРОЗЫ НА ВКУСОВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И БИОРИТМЫ КИШЕЧНИКА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ.....	98
Туровский Я.А., Гуреев А.П., Виткалова И.Ю., Чумаченко А.Г., Попов В.Н. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ BDNF, TOMM40, APOE, AQP5 С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ОСВОЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИНТЕРФЕЙСОВ ЧЕЛОВЕК-КОМПЬЮТЕР.....	110
Хохлова А.В., Полуднякова Л.В., Федотова А.Ю., Столяров Д.А., Гильмутдинова А.К., Погодина Е.С., Саенко Ю.В., Антонеева И.И., Белобородов Е.А. ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 1265 НМ НА УРОВЕНЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И СИСТЕМУ ПОЛ - АОЗ В КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК СНО-К1 И А875.....	122
Шадрина В.Д., Вахнина Н.А., Бойко Е.Р. АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ, ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ, ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ЭРИТРОЦИТАХ НЕТРЕНИРОВАННЫХ КРЫС В ПЛАВАТЕЛЬНОМ ТЕСТЕ «ДО ОТКАЗА».....	133
Кузнецова Т.И. ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО КОРМЛЕНИЯ ДИСПЕРГИРОВАННОЙ ПИЩЕЙ НА ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС В ОНТОГЕНЕЗЕ.....	142
Шувалова М.С., Шаназаров А.С., Шидаков Ю.Х.-М. СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ, ВОЗНИКШЕЙ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ.....	153

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	8
Gumenyuk L.N., Sarchuk E.V., Androshchuk N.A. INSOMNIA CORRECTION WITH SYNTHETIC MELATONIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.....	8
Bofanova N.S., Petrova E.V., Kalistratov V.B., Nesterenko E.N., Chizh D.I. USING VIRTUAL REALITY FOR PAIN MANAGEMENT IN CHILDREN	19
Simonova Zh.G., Prikhod'ko M.N., Shul'gina E.M. CHRONIC GASTRITIS AND OLD AGE: A PROBLEM OR NOT?	30
Khamidullina E.F., Davidyan L.Yu., Markevich M.P. CHARACTERISTICS OF THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY IN WOMEN WITH UTERINE FIBROIDS	40
Ruzov V.I., Belogubov P.V., Butov A.A., Burmistrova V.G., Sharafutdinova R.R., Belogubova K.N. VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND MYOCARDIAL ELECTRICAL INHOMOGENEITY IN ALCOHOL-DEPENDENT YOUNG PEOPLE.....	51
Torosyan M.Kh., Shevchenko T.V., Rodionov V.V., Savinov Yu.G., Veryaskina Yu.A., Kometova V.V., Sharafutdinov M.G. PREDICTIVE RELAPSE MODEL IN PATIENTS WITH LUMINAL HER2-NEGATIVE BREAST CANCER	61
Bogomolova I.A., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Gening T.P., Kuznetsova T.I. EXPRESSION OF VASCULOENDOTHELIAL AND PLATE GROWTH FACTORS IN PRIMARY COLORECTAL TUMOR AS A PREDICTOR OF EARLY RECURRENCE	74

PHYSIOLOGY	87
Govorukhina A.A., Novoselova A.A., Ibragimova E.E., Osin M.V. PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR DISORDERS IN STUDENTS AT THE EARLY STAGE OF ADJUSTMENT TO SOCIAL AND ECOLOGICAL ENVIRONMENTS	87
Tsikunib A.D., Alimkhanova A.Kh. CORRELATION OF SUCROSE EXCESSIVE CONSUMPTION AND TASTE SENSITIVITY AND INTESTINAL BIORHYTHMS IN TEENAGE GIRLS	98
Turovskiy Ya.A., Gureev A.P., Vitkalova I.Yu., Chumachenko A.G., Popov V.N. CORRELATION OF BDNF, TOMM40, APOE, AQP5 GENE POLYMORPHISMS AND EFFICACY OF HUMAN - COMPUTER INTERFACES	110
Khokhlova A.V., Poludnyakova L.V., Fedotova A.Yu., Stolyarov D.A., Gil'mutdinova A.K., Pogodina E.S., Saenko Yu.V., Antoneeva I.I., Beloborodov E.A. EFFECT OF LOW INTENSITY LASER THERAPY (WAVELENGTH 1265 NM) ON THE LEVEL OF ACTIVE OXYGEN AND LIPID PEROXIDATION-ANTIOXIDANT SYSTEM IN CHO-K1 AND A875 CELLS	122
Shadrina V.D., Vakhnina N.A., Boyko E.R. ACTIVITY OF SUPEROXIDE DISMUTASE, GLUTATHIONE PEROXIDASE, GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE IN ERYTHROCYTES OF UNTRAINED RATS IN "TO-MUSCULAR-FAILURE" SWIMMING TEST	133
Kuznetsova T.I. EFFECT OF LONG-TERM FEEDING WITH HOMOGENIZED FOOD ON CYTOMETRIC LIVER PARAMETERS OF WHITE RATS IN ONTOGENESIS.....	142
Shuvalova M.S., Shanazarov A.S., Shidakov Yu.Kh.-M. VASCULAR PLEXUS AND BRAIN MICROCIRCULATION IN HIGH ALTITUDE CRANIOCEREBRAL INJURY	153

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.8-009.836:612.43+616.72-002.77

DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-8-18

КОРРЕКЦИЯ ИНСОМНИИ СИНТЕТИЧЕСКИМ МЕЛАТОНИНОМ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Л.Н. Гуменюк, Е.В. Сарчук, Н.А. Андрощук

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия

Одной из особенностей ревматоидного артрита как полифакторного с точки зрения характера клинических проявлений заболевания является наличие сомнологических нарушений.

Цель – изучение эффективности синтетического мелатонина в коррекции инсомнии и его влияния на клинические показатели и качество жизни больных ревматоидным артритом.

*Материалы и методы. В исследовании приняли участие 89 больных в возрасте от 18 до 45 лет с верифицированным ревматоидным артритом. В работе использовали анкетную методику выявления субъективных характеристик сна, опросник *Insomnia Severity Index*; индекс Ричи, *Visual analog scale*; опросник *TSQM1.4*; *MOS SF-36*.*

Результаты. Применение синтетического мелатонина для коррекции инсомнии у больных ревматоидным артритом позволяет улучшить основные характеристики сна. Наиболее выраженные изменения наблюдались по параметрам «качество сна», «продолжительность сна» и «частота ночных пробуждений»; по показателям индекса Ричи (сокращение продолжительности утренней скованности, выраженности суставного и алгического индекса). Значимым результатом исследования можно считать высокие значения приверженности терапии. На фоне лечения достоверно улучшились показатели психоэмоционального статуса, жизненной активности и влияния алгии на повседневную деятельность. Через 30 дней после завершения терапии регистрировалась тенденция к снижению оценки качества жизни, обусловленному реверсированием инсомнии.

Выводы. Применение синтетического мелатонина у больных ревматоидным артритом позволяет улучшить основные характеристики сна, опосредованно влияет на базовые клинические проявления основного заболевания и способствует повышению уровня качества жизни. В то же время терапевтический эффект является краткосрочным: результаты динамического мониторинга качества жизни спустя 30 дней после завершения терапии свидетельствовали о снижении как психического, так и физического компонента, что преимущественно было обусловлено реверсированием инсомнии и, как следствие, общим ухудшением сомато-психического состояния.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, инсомния, синтетический мелатонин, лечение.

Введение. Первостепенной задачей лечения больных с ревматоидным артритом (РА), помимо превенции прогрессирования заболевания и развития осложнений, является медико-социальная реабилитация, направленная на коррекцию функциональных нарушений и улучшение качества жизни (КЖ) [1–3]. Одной из особенностей РА как полифакторного с точки зрения характера клинических проявлений заболевания является наличие сомнологических нарушений, частота встречаемости ко-

торых достигает 76 %, обуславливая изменения биохимических параметров организма, значительное снижение КЖ, психо-социальную дезадаптацию и личностные конверсии [4, 5]. В качестве причин возникновения инсомнии при РА выделяются хронический алгический синдром, ограничение социальных интеракций, специфические иммуно-эндокринные нарушения, характерные для данной патологии [6, 7]. Так, имеется информация о роли гиперпродукции цитокинов в возникно-

вении расстройств сна. Некоторые исследователи указывают на роль нарушения суточного ритма синтеза кортизола корой надпочечников [8, 9].

В настоящее время коррекция инсомнии у больных РА преимущественно сводится к применению антифлогистической и анальгетической терапии, направленной на снижение эксплицированности суставного синдрома и общей воспалительной активности [10]. Реже (у длительно страдающих и инвалидизированных больных) – к специальному лечению седативными средствами: бензодиазепинами или агонистами бензодиазепиновых рецепторов [11]. Однако данная группа препаратов характеризуется рядом недостатков: усилением перцепции утренней скованности, конверсией структуры сна, а при длительном применении – формированием зависимости и когнитивных расстройств. Альтернативой указанным средствам может являться синтетический мелатонин. Являясь важнейшим регулятором биоритмологических модуляций (цикл сна-бодрствования, циркадный ритм), мелатонин оказывает иммуномодулирующий и антиоксидантный эффекты [12–14]. Исследования последних лет свидетельствуют об актуальности применения мелатонина с целью коррекции нарушений сна, а также в качестве адаптогена при нарушениях циркадианного ритма. Неоспоримым преимуществом мелатонина является его безопасность, антиоксидантное и гастропротективное действие, отсутствие эффектов взаимодействия с антифлогистическими средствами, быстрое развитие терапевтического действия, отсутствие привыкания и синдрома отмены. В связи с этим весьма перспективным является применение синтетического мелатонина у больных РА, характеризующимся четкой циркадной и сезонной динамикой [15, 16].

Цель исследования. Изучение эффективности синтетического мелатонина для коррекции инсомнии, его влияния на клинические показатели и качество жизни больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 89 больных в возрасте от 18 до 45 лет с верифицированным, согласно критериям Американской коллегии ревмато-

логов (AKR) и МКБ-10, РА. Критерии включения в исследование: 1) наличие инсомнии; 2) информированное согласие. Критерии исключения: 1) наличие тяжелой коморбидной соматической патологии; 2) наличие противопоказаний для приема препарата «Мелатонин»; 3) наличие психических расстройств; 4) прием анксиолитических средств на момент включения в исследование.

Согласно дизайну рандомизированного плацебо-контролируемого исследования больные РА после обследования были случайным образом разделены на 2 группы: 1-я группа (основная группа, ОГ; n=51) – пациенты, которые в дополнение к стандартной терапии принимали препарат-адаптоген «Мелатонин» (Melaxen®); 2-я группа (группа сравнения, ГС; n=38) – пациенты, получавшие в дополнение к стандартной терапии препарат-плацебо. Рандомизация больных достигалась планомерным включением их в группы наблюдения. Группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,916$, χ^2), полу ($p=0,931$, χ^2), базовым клиническим характеристикам ($p=0,238$, χ^2), индексу выраженности инсомнии ($p=0,585$, χ^2), что позволило максимально объективно и достоверно выполнить оценку полученных результатов.

Спектр фармакотерапевтических средств для терапии РА и коморбидной патологии был аналогичен в обеих группах наблюдения (базисные и антифлогистические препараты в стабильных дозировках до начала и на протяжении всего исследуемого периода). Прием препарата-адаптогена «Мелатонин» (Melaxen®, фирма Unipharm-USA, регистрационное удостоверение Минздрава России № П No15325/01, 2008-08-29) осуществлялся согласно схеме, рекомендованной производителем: 3 мг/сут перорально, однократно за 40 мин до сна – на протяжении 21 дня. Длительность курса лечения была обусловлена данными ранее выполненных исследований о сроках наступления клинического эффекта в отношении восстановления физиологического ритма «сон-бодрствование». Мелатонин (Melaxen®) не вызывает привыкания и рикошетного эффекта.

Исследование выполнено согласно стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и требованиям Хель-

синкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Получено одобрение комитета по этике при ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Для диагностики и определения степени выраженности инсомнии применяли анкетную методику выявления субъективных характеристик сна, опросник *Insomnia Severity Index (ISI)*; с целью изучения эффективности *Melaxen®* в отношении основного заболевания осуществляли анализ индекса Ричи; общее состояние (интенсивность алгического синдрома) оценивали с использованием *Visual analog scale (VAS)*; для оценки удовлетворенности терапией использовали опросник *TSQM1.4*; для анализа особенностей КЖ – неспецифический опросник *SF-36* [6, 17–22]. Результаты оценивали на этапе включения в исследование, через 21 день терапии и спустя 30 дней после завершения терапии.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программы *Statistica 10.0* и *SPSS 23*. Для количественных данных использовали среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение и стандартную ошибку (m). Достоверность различий определяли с использованием параметрического критерия Стьюдента. Для вычисления достоверности различий долевых и процентных показателей применяли метод углового преобразования Фишера (ϕ). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных составил $38,2 \pm 7,1$ года. Длительность заболевания – $11,5 \pm 6,4$ года. По индексу *DAS28*: ремиссия – у 3 (5,9 %) чел., низкая степень активности заболевания – у 8 (15,7 %), средняя – у 28 (54,9 %) и высокая – у 12 (23,5 %) пациентов.

Полный курс терапии в ОГ закончили 48 (94,1 %) пациентов, у 3 (5,9 %) чел. на 2-е сут наблюдались побочные эффекты (головная боль, бессонница), вследствие чего препарат был отменен. В ГС нежелательных реакций не регистрировалось. В ходе динамического мониторинга данных, полученных с помощью анкетной методики выявления субъективных характеристик сна, через 21 день применения синтетического мелатонина было

установлено, что у большинства пациентов ОГ отмечалось статистически значимое улучшение основных характеристик сна в сравнении с исходными показателями: по параметрам «качество сна» ($с\ 2,0 \pm 0,8$ до $4,2 \pm 0,6$ балла, $p = 0,001$), «продолжительность сна» ($с\ 2,2 \pm 0,6$ до $3,9 \pm 0,4$ балла, $p = 0,004$) и «частота ночных пробуждений» ($с\ 2,5 \pm 0,9$ до $4,0 \pm 0,8$ балла, $p = 0,048$). В ГС изменения не носили достоверного характера ($p > 0,05$). Средний интегративный балл субъективной оценки характеристик сна в ОГ превышал исходные значения на 44,9 % ($p = 0,003$). Число больных с инсомнией снизилось на 56,6 % (табл. 1).

По данным опросника *ISI* через 21 день лечения наблюдалось статистически значимое увеличение числа пациентов без инсомнии – до 31 (64,6 %, $p < 0,001$) за счет достоверного снижения числа пациентов с умеренной ($с\ 33$ (68,8 %) до 5 (10,4 %) чел., $p = 0,001$) и выраженной инсомнией ($с\ 4$ (8,3 %) чел. до 0). Индекс эксплицированности инсомнии снизился на 46,7 % и составил $8,9 \pm 0,5$ балла. В ГС статистически значимые отличия по уровню эксплицированности инсомнии до и после проведенной терапии не регистрировались ($p > 0,05$) (рис. 1).

Полученные результаты исследования свидетельствуют об эффективности синтетического мелатонина *Melaxen®* для коррекции сомнологических расстройств у больных РА, что подтверждается регрессом инсомнии (улучшением качества сна и увеличением его продолжительности), интенсификацией повседневной деятельности, и в целом соответствуют данным аналогичных работ.

Особое внимание обращают на себя результаты, свидетельствующие о влиянии *Melaxen®* не только на инсомнию, но и на базовые клинические проявления РА, отражающие воспалительную активность заболевания, что подтверждает непосредственную роль мелатонина в иммунопатологическом процессе при РА. Так, через 21 день терапии в ОГ статистически значимые различия регистрировались по большинству показателей индекса Ричи относительно исходных (табл. 2): продолжительность утренней скованности сократилась на 59,8 % ($p < 0,001$), выраженность суставного и алгического индексов снизилась на

42,0 % ($p=0,003$) и 34,4 % ($p=0,044$) соответственно, что, на наш взгляд, подтверждает способность мелатонина оказывать потенци-

рующий эффект при приеме противоревматических препаратов и снижать эксплицированность воспалительной активности.

Таблица 1

Table 1

Распределение больных по субъективным характеристикам сна на фоне терапии, абс. число (%)

Distribution of patients according to subjective sleep characteristics under the therapy, abs. number (%)

Характеристика сна Sleep characteristic	ОГ до терапии (n=48) The main group, before therapy (n=48)	ОГ после терапии (n=48) The main group, after therapy (n=48)	ГС до терапии (n=38) The comparison group, before therapy (n=38)	ГС после терапии (n=38) The comparison group, after therapy (n=38)
Продолжительность засыпания Duration of falling asleep	21 (43,8)	8 (16,7) ***	16 (42,1)	16 (42,1) ••
Длительность сна Sleep duration	45 (93,8)	15 (31,3) ***	36 (94,7)	37 (97,4) •••
Частота ночных пробуждений Frequency of night awakenings	38 (79,2)	10 (20,8) ***	31 (81,6)	30 (78,9) •••
Качество сна Quality of sleep	46 (95,8)	12 (25,0) ***	26 (93,9)	36 (94,7) •••

Примечание. *** – различия достоверны по сравнению с ОГ до терапии ($p<0,001$); •• – различия достоверны по сравнению с ОГ после терапии ($p<0,001$).

Note. *** – the differences are significant compared to the MG before the therapy ($p<0.001$); •• – the differences are significant compared to the MG after the therapy ($p<0.001$).

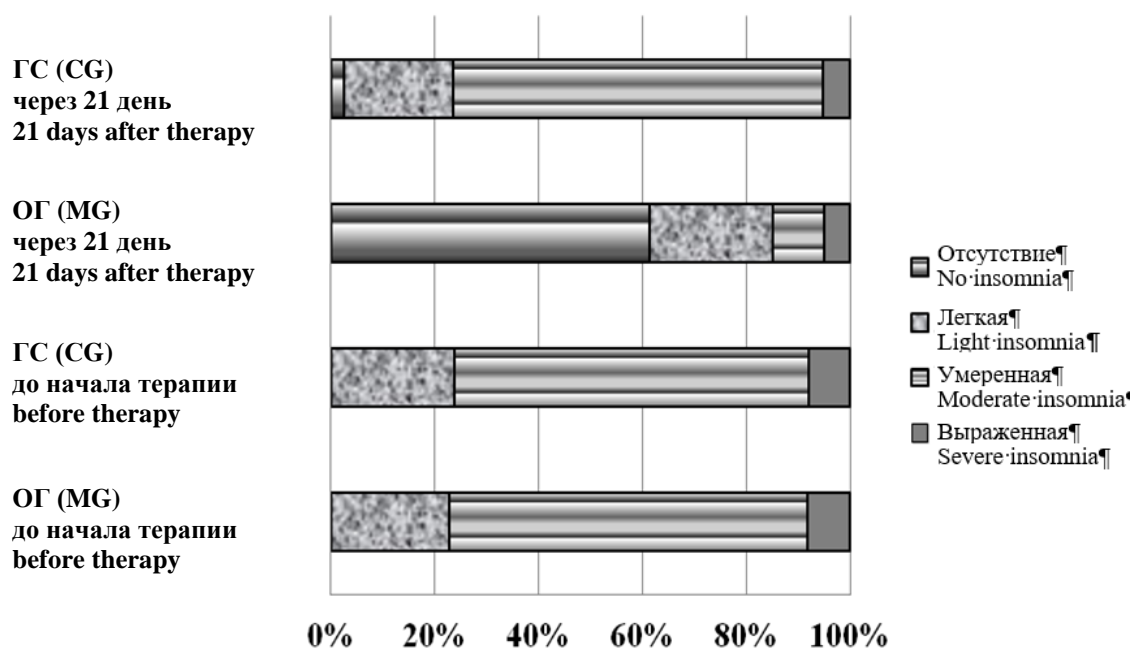


Рис. 1. Распределение больных по индексу эксплицированности инсомнии на фоне терапии, %

Fig. 1. Distribution of patients according to the insomnia explication index under therapy, %

Таблица 2

Table 2

Динамика индекса Ричи у больных РА на фоне терапии (M±m)

Dynamics of the Ritchie index in patients with rheumatoid arthritis under therapy (M±m)

Показатель Parameter	ОГ до терапии (n=48) Main group, before therapy (n=48)	ОГ после терапии (n=48) Main group, after therapy (n=48)	ГС до терапии (n=38) Comparison group, before therapy (n=38)	ГС после терапии (n=38) Comparison group, after therapy (n=38)
Болевой индекс, баллов Pain index, points	1,48±0,13	0,97±0,13 *	1,50±0,11	1,29±0,07 •
Суставной индекс, баллов Articular index, points	1,19±0,07	0,69±0,08 **	1,17±0,05	0,98±0,09 #
Воспалительный индекс, баллов Inflammation index, points	0,87±0,09	0,53±0,07 **	0,89±0,09	0,54±0,08 #
Скованность, мин Stiffness, minutes	65,3±10,4	32,1±4,9 ***	64,7±10,2	50,70±5,3 #•

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с ОГ до терапии при $p < 0,05$; ** – различия достоверны по сравнению с ОГ до терапии при $p < 0,01$; *** – различия достоверны по сравнению с ОГ до терапии при $p < 0,001$; # – различия достоверны по сравнению с ГС до терапии при $p < 0,05$; • – различия достоверны по сравнению с ОГ после терапии при $p < 0,05$.

Note. * – the differences are significant compared to the main group before therapy ($p < 0.05$); ** – the differences are significant compared to the main group before therapy ($p < 0.01$); *** – the differences are significant compared to the main group before therapy ($p < 0.001$); # – the differences are significant compared to the comparison group before therapy ($p < 0.05$); • – the differences are significant compared to the main group before therapy ($p < 0.05$).

Улучшение общего состояния подтверждалось позитивной оценкой по шкале VAS: значения показателей снизились на 43,2 % (с $7,2 \pm 0,6$ до $4,4 \pm 0,8$ балла, $p = 0,001$), что не исключает опосредованного влияния улучшения сна на более позитивную субъективную оценку динамики симптомов заболевания. В ГС динамика относительно исходных значений была недостоверной, а показатели превышали таковые в ОГ ($p < 0,001$).

Не менее значимым результатом исследования можно считать высокие значения таких параметров, как общая удовлетворенность ($79,9 \pm 2,6$ балла), клиническая эффективность ($81,6 \pm 3,0$ балла) и отсутствие побочных эффектов ($91,1 \pm 2,5$ балла).

Оценка пациентами КЖ показала, что на фоне применения Melaxen® достоверно улучшились показатели психоэмоционального ста-

туса (на 36,4 %, $p = 0,001$), жизненной активности (на 29,7 %, $p = 0,043$) и влияния алгии на повседневную деятельность (на 27,6 %, $p = 0,048$). Обоснованием данного позитивного эффекта может являться высокий уровень коморбидности инсомнии и расстройств аффективного спектра, которые в свою очередь значительно влияют на уровень социального функционирования и КЖ. Вместе с тем существует предположение, согласно которому сон обладает протективным действием в отношении уязвимости к психогенным стрессовым факторам [23, 24]. Итоговый показатель КЖ превышал исходные значения на 26,9 %; на фоне приема плацебо улучшения КЖ не наблюдалось.

Через 30 дней после завершения терапии регистрировалась тенденция к снижению как психического, так и физического компонента КЖ до $61,4 \pm 2,2$ и $59,0 \pm 2,7$ балла соответ-

ственно, что преимущественно было обусловлено реверсированием инсомнии и, как следствие, общим ухудшением психосоматического состояния (рис. 2).

Оценка КЖ не имела достоверных отличий от исходной и значений ГС, что подтверждает краткосрочность клинического эффекта синтетического мелатонина для коррекции сомнологических расстройств у больных РА.

С целью пролонгирования достигнутого терапевтического результата, на наш взгляд, целесообразным является использование комплексного подхода с применением психотерапевтических интервенций, что позволит, с одной стороны, потенцировать фармакологическое воздействие, а с другой – влиять на психологические факторы патогенеза инсомнии.

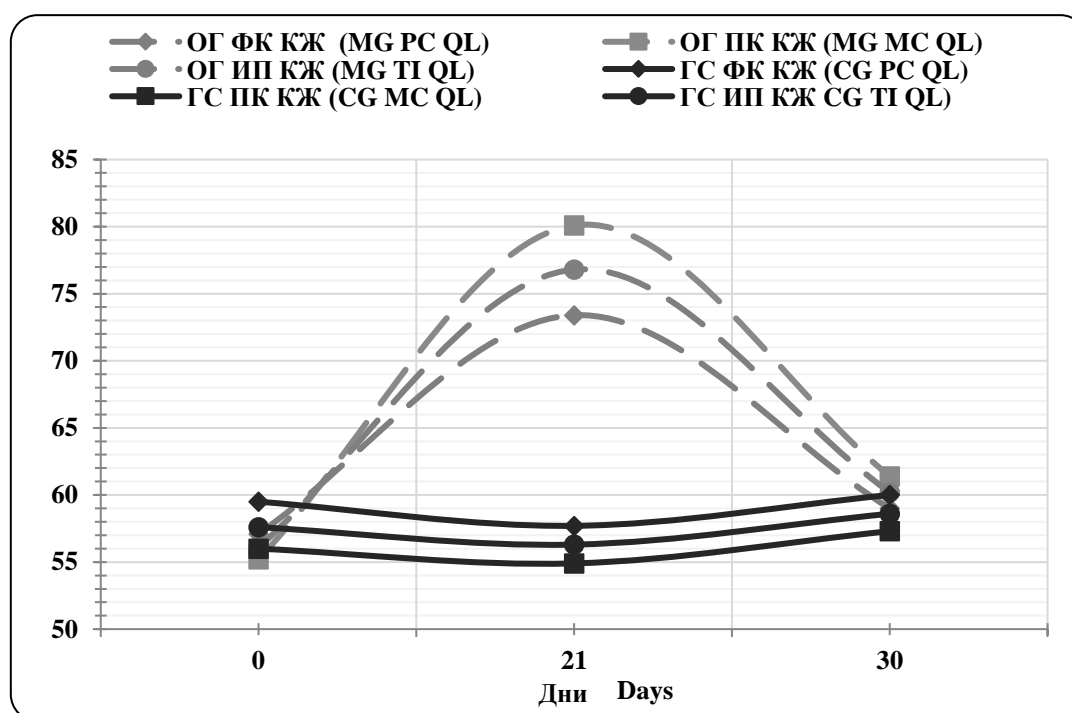


Рис. 2. Динамика оценки качества жизни больных РА на фоне и после завершения терапии.

Примечание. ФК КЖ – физический компонент качества жизни; ПК КЖ – психический компонент качества жизни; ИП КЖ – итоговый показатель КЖ

Fig. 2. Dynamics of the quality of life assessment in patients with rheumatoid arthritis during and after the therapy.

Note. PC QL – physical component of quality of life; MC QL – mental component of quality of life; TI QL – total index of quality of life

Заключение. Применение препарата «Мелатонин» у больных ревматоидным артритом позволяет улучшить основные характеристики сна, опосредованно влияет на базовые клинические проявления основного заболевания и, как следствие, способствует повышению уровня качества жизни. В то же время «Мелатонин» оказывает лишь краткосрочный

терапевтический эффект: результаты динамического мониторинга качества жизни спустя 30 дней после завершения терапии свидетельствовали о снижении как психического, так и физического компонента, что преимущественно было обусловлено реверсированием инсомнии и, как следствие, общим ухудшением психосоматического состояния.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Александров А.В., Черкашина И.В., Александрова Н.В., Шилова Л.Н., Александров В.А., Емельянов Н.И., Никитин М.В. Использование показателей качества жизни при разработке модели персонализированной реабилитации больных с воспалительными заболеваниями суставов. Современные проблемы науки и образования. 2018; 4: 161. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27766> (дата обращения: 08.07.2020). DOI: 10.17513/spno.27766.
2. Олюнин Ю.А. Ревматоидный артрит. Основной симптом и симптоматическая терапия. Современная ревматология. 2014; 4: 54–59.
3. Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А., Прокудина М.П., Каракасекова М.К., Печкина К.Г. Качество жизни как проблема в здравоохранении: современные тенденции. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018; 5 (1): 235–239.
4. Арушанян Э.Б., Наумов С.С., Ломоносова К.В. Усиление поведенческих и гематологических нарушений при экспериментальном ревматоидном артрите при удалении эпифиза у крыс. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015; 3 (55): 109–112.
5. Башикова И.Б., Цыганова Ю.В., Воробьева Т.И. Распространенность расстройств тревожно-депрессивного спектра при ревматоидном артрите в Чувашской Республике: особенности клиники и фармакотерапии. Acta medica Eurasica. 2018; 3: 1–8. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2018/3/1> (дата обращения: 08.07.2020).
6. Сантимов А.В., Часнык В.Г., Гречаный С.В. Психометрическая оценка хронического болевого синдрома при ювенильном идиопатическом артрите. Педиатр. 2019; 10 (3): 25–30.
7. Лисицына Т.А., Абрамкин А.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Зелтынь А.Е., Глухова С.И., Насонов Е.Л., Краснов В.Н. Хроническая боль и депрессия у больных ревматоидным артритом: результаты пятилетнего наблюдения. Терапевтический архив. 2019; 91 (5): 8–18.
8. Бурдули Н.М., Нарतिकоева З.Д. Влияние внутривенной лазерной терапии на динамику мелатонина, кортизола и некоторые показатели микроциркуляции у больных ревматоидным артритом. Лазерная медицина. 2017; 21 (2): 18–21.
9. Зелтынь А.Е., Фофанова Ю.С., Лисицына Т.А., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Вельтищев Д.Ю., Насонов Е.Л. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом. Социальная и клиническая психиатрия. 2009; 19 (2): 69–75.
10. Бабаева А.Р., Актулаева А.А., Калинина Е.В. Клинические особенности ревматоидного артрита и качество лечения на уровне первичного звена. Поликлиника. 2017; 2 (2): 92–94.
11. Оковитый С.В., Титович И.А. Фармакологические принципы терапии инсомнии. Медицинский совет. 2018; 6: 26–32.
12. Нестерова М.В. Мелатонин – адаптоген с мультимодальными возможностями. Медицинский совет. 2015; 18: 50–53.
13. Каладзе Н.Н., Слободян Е.И., Говдалюк А.Л. Эпифизарный гормон мелатонин и хроническая болезнь почек (обзор литературы и собственные исследования). Здоровье ребенка. 2015; 2 (61): 183–188. URL: <http://childshealth.zaslavsky.com.ua/article/view/75144> (дата обращения: 08.07.2020). DOI: 10.22141/2224-0551.2.61.2015.75144.
14. Arushanyan E.B., Shchetinin E.V. Pineal hormone melatonin as universal modulator of any pathological processes. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014; 9 (2): 187–189.
15. Мичурина С.В., Васендин Д.В., Ищенко И.Ю. Физиологические и биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2018; 104 (3): 257–271.
16. Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В. Нарушение секреции мелатонина и эффективность заместительной терапии при расстройствах сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (4–2): 92–98.
17. Меликов Ф.М., Батура И.А., Тонковцева В.В., Ярош А.М., Коваль Е.С. Опыт применения фитоконпозиции для коррекции нарушений сна у людей пожилого возраста. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2018; 1: 110–114.
18. Ковров Г.В., Вейн А.М. Стресс и сон. М.: Нейро-медиа; 2004. 98.
19. Morin C.M., Belleville G., Belanger L. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. Sleep. 2011; 34 (5): 601–608. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3079939/> (дата обращения: 08.07.2020). DOI: 10.1093/сон/34.5.601.

20. *Оттева Э.Н., Шеничев Е.В., Хоруженко Т.В.* Оценка активности ревматоидного артрита (стандарты мониторинга). *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2008; 1 (33): 80–82.
21. *Zyoud S.H., Al-Jabi S.W., Sweileh W.M., Morisky D.E.* Relationship of treatment satisfaction to medication adherence: Findings from a cross-sectional survey among hypertensive patients in Palestine. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013; 11: 191. URL: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-11-191> (дата обращения: 08.07.2020). DOI: 10.1186/1477-7525-11-191.
22. *Шостак Н.А., Клименко А.А., Шеменкова В.С., Свет А.В.* Использование опросника SF-36 в оценке качества жизни у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Клиницист*. 2017; 11 (3–4): 44–49.
23. *Yoo S.-S., Gujar N., Hu P., Jolesz F.A., Walker M.P.* The human emotional brain without sleep – a prefrontal amygdala disconnect. *Current biology*. 2007; 17 (20): 877–878. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956744> (дата обращения: 08.07.2020). DOI: 10.1016/j.cub.2007.08.007.
24. *Chunhua X., Jiacci D., Xue L., Kai W.* Impaired emotional memory and decision-making following primary insomnia. *Medicine*. 2019; 98: 29 (e16512). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Impaired+emotional+memory+and+decision-making+following+primary+insomnia> (дата обращения: 08.07.2020). DOI: 10.1097/MD.00000000000016512.

Поступила в редакцию 13.11.2019; принята 26.10.2020.

Авторский коллектив

Гуменюк Леся Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: lesya_gumenyuk@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2785-388>.

Сарчук Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены общей с экологией, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: sarchuk@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9362-3626>.

Андрощук Николай Александрович – студент, Медицинская академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: Lea-griff@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0199-0838>.

Образец цитирования

Гуменюк Л.Н., Сарчук Е.В., Андрощук Н.А. Коррекция инсомнии синтетическим мелатонином у больных ревматоидным артритом. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 4: 8–18. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-8-18.

INSOMNIA CORRECTION WITH SYNTHETIC MELATONIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

L.N. Gumenyuk, E.V. Sarchuk, N.A. Androshchuk

Medical Academy named after S.I. Georgievsky,
Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia

One of the features of rheumatoid arthritis, as a multiple-factor disease, is the presence of somnological disorders.

The aim of the paper is to study the efficacy of synthetic melatonin in insomnia correction and melatonin effect on clinical parameters and quality of life in patients with rheumatoid arthritis.

Materials and Methods. The study involved 89 patients, aged 18–45 years old with verified rheumatoid arthritis. The authors used a questionnaire technique to identify subjective sleep quality, the Insomnia Severity Index; Ritchie index, Visual analog scale; TSQM1.4; MOS SF-36.

Results. The use of synthetic melatonin for insomnia correction in patients with rheumatoid arthritis improves the basic sleep characteristics. The most pronounced changes were observed in the following parameters "quality of sleep", "duration of sleep" and "frequency of nocturnal awakenings"; positive dynamics of the Ritchie index: reduction of morning stiffness, severity of articular and algetic index. High values of treatment persistence can be considered as significant results of the study. In the course of treatment, there was a significant improvement in the indicators of psycho-emotional status, vitality and algia impact on daily activities. There was a tendency towards a decrease in the quality of life assessment due to the reversed insomnia 30 days after the end of therapy.

Conclusion. The use of synthetic melatonin in patients with rheumatoid arthritis improves the basic sleeping characteristics, indirectly affects the basic clinical manifestations of the underlying disease and improves the quality of life. At the same time, the therapeutic effect is short-term: the results of dynamic monitoring of the quality of life 30 days after the end of therapy indicated a decrease in both mental and physical components, which was caused by the reversed insomnia and, as a consequence, a general deterioration in the somatic and mental state.

Keywords: rheumatoid arthritis, insomnia, synthetic melatonin, treatment.

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

References

1. Aleksandrov A.V., Cherkashina I.V., Aleksandrova N.V., Shilova L.N., Aleksandrov V.A., Emel'yanov N.I., Nikitin M.V. Ispol'zovanie pokazateley kachestva zhizni pri razrabotke modeli personalizirovannoy reabilitatsii bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniyami sustavov [Use of quality of life indicators in the development of a personalized rehabilitation model for patients with inflammatory joint diseases]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 4: 161. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27766> (accessed: 08.07.2020). DOI: 10.17513/spno.27766 (in Russian).
2. Olyunin Yu.A. Revmatoidnyy artrit. Osnovnoy simptom i simptomaticheskaya terapiya [Rheumatoid arthritis. Main symptom and symptomatic therapy]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2014; 4: 54–59 (in Russian).
3. Lobanov Yu.F., Skudarnov E.V., Strozenko L.A., Prokudina M.P., Karakasekova M.K., Pechkina K.G. Kachestvo zhizni kak problema v zdravookhraneni: sovremennye tendentsii [Quality of life as a problem in healthcare: Current trends]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2018; 5 (1): 235–239 (in Russian).
4. Arushanyan E.B., Naumov S.S., Lomonosova K.V. Usilenie povedencheskikh i gematologicheskikh narusheniy pri eksperimental'nom revmatoidnom artrite pri udalenii epifiza u kryss [Strengthening of behavioral and hematological disorders in experimental rheumatoid arthritis during pineal gland removal in rats]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 3 (55): 109–112 (in Russian).
5. Bashkova I.B., Tsyganova Yu.V., Vorob'eva T.I. Rasprostranennost' rasstroystv trevozhno-depressivnogo spektra pri revmatoidnom artrite v Chuvashskoy Respublike: osobennosti kliniki i farmakoterapii [Prevalence of anxiety-depressive spectrum disorders in rheumatoid arthritis in the Chuvash Republic: Clinical features and pharmacotherapy]. *Acta medica Eurasica*. 2018; 3: 1–8. Available at: <http://actamedica-eurasica.ru/single/2018/3/1> (date of access: 08.07.2020) (in Russian).
6. Santimov A.V., Chasnyk V.G., Grechanyy S.V. Psikhometricheskaya otsenka khronicheskogo bolevogo sindroma pri yuvenil'nom idiopaticheskom artrite [Psychometric assessment of chronic pain syndrome in juvenile idiopathic arthritis]. *Pediatr*. 2019; 10 (3): 25–30 (in Russian).
7. Lisitsyna T.A., Abramkin A.A., Vel'tishchev D.Yu., Seravina O.F., Kovalevskaya O.B., Zeltyn' A.E., Glukhova S.I., Nasonov E.L., Krasnov V.N. Khronicheskaya bol' i depressiya u bol'nykh revmatoidnym artritom: rezul'taty pyatiletnego nablyudeniya [Chronic pain and depression in patients with rheumatoid arthritis: Results of a five-year monitoring]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91 (5): 8–18 (in Russian).
8. Burduli N.M., Nartikoeva Z.D. Vliyanie vnutrivennoy lazernoy terapii na dinamiku melatonina, kortizola i nekotorye pokazateli mikrotsirkulyatsii u bol'nykh revmatoidnym artritom [Impact of intravenous laser therapy on melatonin and cortisol dynamics, and some microcirculation parameters in patients with rheumatoid arthritis]. *Lazernaya meditsina*. 2017; 21 (2): 18–21 (in Russian).

9. Zeltyn' A.E., Fofanova Yu.S., Lisitsyna T.A., Seravina O.F., Kovalevskaya O.B., Vel'tishchev D.Yu., Nasonov E.L. Khronicheskiy stress i depressiya u bol'nykh revmatoidnym artritom [Chronic stress and depression in patients with rheumatoid arthritis]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2009; 19 (2): 69–75 (in Russian).
10. Babaeva A.R., Aktulaeva A.A., Kalinina E.V. Klinicheskie osobennosti revmatoidnogo artrita i kachestvo lecheniya na urovne pervichnogo zvena [Clinical peculiarities of rheumatoid arthritis and quality of treatment at the primary care level]. *Poliklinika*. 2017; 2 (2): 92–94 (in Russian).
11. Okovityy S.V., Titovich I.A. Farmakologicheskie printsipy terapii insomnii [Pharmacological principles of insomnia therapy]. *Meditsinskiy sovet*. 2018; 6: 26–32 (in Russian).
12. Nesterova M.V. Melatonin – adaptogen s multimodal'nymi vozmozhnostyami [Melatonin as an adaptogene with multimodal capabilities]. *Meditsinskiy sovet*. 2015; 18: 50–53 (in Russian).
13. Kaladze N.N., Slobodyan E.I., Govdalyuk A.L. Epifizarnyy gormon melatonin i khronicheskaya bolezn' pochek (obzor literatury i sobstvennye issledovaniya) [Epiphyseal hormone melatonin and chronic kidney disease (literature review and own research)]. *Zdorov'e rebenka*. 2015; 2 (61): 183–188. Available at: <http://childshealth.zaslavsky.com.ua/article/view/75144> (accessed: 08.07.2020). DOI: 10.22141/2224-0551.2.61.2015.75144 (in Russian).
14. Arushanyan E.B., Shchetinin E.V. Pineal hormone melatonin as universal modulator of any pathological processes. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2014; 9 (2): 187–189.
15. Michurina S.V., Vasendin D.V., Ishchenko I.Yu. Fiziologicheskie i biologicheskie efekty melatonina: nekotorye itogi i perspektivy izucheniya [Physiological and biological effects of melatonin: Results and research prospects]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2018; 104 (3): 257–271 (in Russian).
16. Zybyna N.N., Tikhomirova O.V. Narushenie sekretsii melatonina i effektivnost' zamestitel'noy terapii pri rasstroystvakh sna [Disruption of melatonin secretion and efficacy of substitution therapy in sleep disorders]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118 (4–2): 92–98 (in Russian).
17. Melikov F.M., Batura I.A., Tonkovtseva V.V., Yarosh A.M., Koval' E.S. Opyt primeneniya fito-kompozitsii dlya korrektsii narusheniy sna u lyudey pozhilogo vozrasta [Usage of phyto-composition for insomnia correcting in elderly people]. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2018; 1: 110–114 (in Russian).
18. Kovrov G.V., Veyn A.M. *Stress i son* [Stress and sleep]. Moscow: Neyro-media; 2004. 98 (in Russian).
19. Morin C.M., Belleville G., Belanger L. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. *Sleep*. 2011; 34 (5): 601–608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3079939/> (accessed: 08.07.2020). DOI: 10.1093/сон/34.5.601.
20. Otteva E.N., Shepichev E.V., Khoruzhenko T.V. Otsenka aktivnosti revmatoidnogo artrita (standarty monitorirovaniya) [Assessment of rheumatoid arthritis activity (monitoring standards)]. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2008; 1 (33): 80–82 (in Russian).
21. Zyoud S.H., Al-Jabi S.W., Sweileh W.M., Morisky D.E. Relationship of treatment satisfaction to medication adherence: Findings from a cross-sectional survey among hypertensive patients in Palestine. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013; 11: 191. Available at: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-11-191> (accessed: 08.07.2020). DOI: 10.1186/1477-7525-11-191.
22. Shostak N.A., Klimenko A.A., Shemenkova V.S., Svet A.V. Ispol'zovanie oprosnika SF-36 v otsenke kachestva zhizni u patsientov s khronicheskoy tromboembolicheskoy legochnoy gipertenziey [SF-36 questionnaire in quality of life assessment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Klinitsist*. 2017; 11 (3–4): 44–49 (in Russian).
23. Yoo S.-S., Gujar N., Hu P., Jolesz F.A., Walker M.P. The human emotional brain without sleep – a prefrontal amygdala disconnect. *Current biology*. 2007; 17 (20): 877–878. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956744> (accessed: 08.07.2020). DOI: 10.1016/j.cub.2007.08.007.
24. Chunhua X., Jiacui D., Xue L., Kai W. Impaired emotional memory and decision-making following primary insomnia. *Medicine*. 2019; 98: 29 (e16512). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Impaired+emotional+memory+and+decision-making+following+primary+insomnia> (accessed: 08.07.2020). DOI: 10.1097/MD.00000000000016512.

Information about the authors

Gumenyuk Lesya Nikolaevna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Psychiatry, Narcology, and Psychotherapy with a Course of General and Medical Psychology, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: lesya_gumenyuk@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2785-388>.

Carchuk Elena Vladimirovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of General Hygiene and Ecology, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: sarchuk@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9362-3626>.

Androshchuk Nikolay Aleksandrovich, Student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: Lea-griff@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0199-0838>.

For citation

Gumenyuk L.N., Sarchuk E.V., Androshchuk N.A. Korrektsiya insomnii sinteticheskimi melatoninom u bol'nykh revmatoidnym artritom [Insomnia correction with synthetic melatonin in patients with rheumatoid arthritis]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 4: 8–18. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-8-18 (in Russian).

УДК 616.8-009.6

DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-19-29

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Н.С. Бофанова, Е.В. Петрова, В.Б. Калистратов, Е.Н. Нестеренко, Д.И. Чиж

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Россия

Виртуальная реальность – относительно новый инструмент взаимодействия человека с компьютером, когда человек становится активным участником виртуального мира. Виртуальная реальность быстро стала предметом исследования в разных медицинских областях. Так, например, сегодня многие медицинские процедуры сопровождаются выраженным болевым синдромом и требуют применения обезболивающих препаратов. Новым направлением в обезболивании может стать применение виртуальной реальности как эффективного нефармакологического средства уменьшения болевого синдрома. В настоящее время опубликовано недостаточно научных работ об эффективности этого метода, что стало причиной проведения данного литературного обзора. Цель – анализ электронных баз данных и научной литературы за последние 5 лет (с 2014 по 2019 г.). Виртуальная реальность использовалась для уменьшения болевого синдрома у детей (от 4 до 17 лет) при следующих процедурах: внутривенные инъекции, уход за ожоговыми ранами, перевязка ран, проведение медикаментозных блокад, вакцинация, а также при остром болевом синдроме. Результаты проанализированных исследований показывают, что виртуальная реальность является эффективным нефармакологическим методом уменьшения болевого синдрома. Однако остаются нерешенными вопросы о взаимодействии между виртуальным воздействием и некоторыми обезболивающими препаратами, также неясно, что является более предпочтительным: первоначальное применение терапии с помощью виртуальной реальности, а затем без нее или наоборот. Выводы. Необходимо проведение дополнительных исследований для лучшего понимания влияния виртуальной реальности в педиатрии как на острый болевой синдром, так и на хроническую боль.

Ключевые слова: виртуальная реальность, болевой синдром, педиатрия.

Введение. В настоящее время многие медицинские процедуры и манипуляции сопровождаются выраженным болевым синдромом и требуют применения обезболивающих препаратов [1–3]. Новым направлением в обезболивании может стать использование виртуальной реальности как эффективного нефармакологического средства уменьшения болевого синдрома за счет психологического отвлечения пациента от восприятия боли [4, 5]. В отличие от введения лекарственных препаратов при обезболивании применение виртуальной реальности не вызывает побочных эффектов [6–9].

Виртуальная реальность (VR) – относительно новый инструмент взаимодействия человека с компьютером, когда человек становится активным участником виртуального мира [10, 11]. VR быстро стала предметом исследования во многих медицинских областях как эффективная альтернатива фармакологическим методам [12, 13].

Технология VR была разработана во второй половине 90-х гг. для военных учений, но благодаря постоянному техническому прогрессу метод был признан терапевтическим инструментом. Он использовался у военнослужащих, у которых выявлялось посттравматическое стрессовое расстройство [14–16].

Первый программный продукт виртуальной реальности «Снежный мир» для лечения боли был разработан в США в Вашингтонском университете. Программа позволяла полностью изолироваться от внешнего воздействия с помощью 3D-звуковых и других спецэффектов, что давало возможность пациентам легче преодолевать боль при проведении болезненных медицинских манипуляций [17–19].

Эффект обезбоживания при применении VR достигается за счет того, что психологический фактор оказывает значительное влияние на восприятие чувства боли. Он может влиять на количество болевых сигналов, которые до-

стигают коры головного мозга (теория «воротного контроля» R. Melzack, P.D. Wall). Число информационных стимулов, которые могут одновременно восприниматься головным мозгом, ограничено. Отбор информации происходит с помощью внимания [20–23]. Таким образом, когда пациент находится в виртуальной реальности, он не фокусируется на чувстве боли, поэтому обработке болевых сигналов уделяет меньше внимания, субъективные болевые ощущения при проведении болезненных медицинских процедурах снижаются. Кроме того, в отличие от лекарственных препаратов, которые оказывают побочные эффекты при процедуре обезболивания, использование технологии ВР практически не сопровождается нежелательными воздействиями [24–26].

Виртуальную реальность можно реализовать с помощью различных инструментов (на экране персональных компьютеров, мобильных устройств, в специализированных комнатах ВР) [27–29]. Наиболее часто используемый метод погружения в виртуальную реальность – это шлем ВР на голове, который можно подключить к персональному компьютеру или мобильному телефону [30–34].

Данный литературный обзор направлен на получение представления об использовании технологии ВР в качестве нефармакологического средства для снижения болевого синдрома у детей.

Цель исследования. Изучить доступные научные статьи, напечатанные в период с 2014 по 2019 г., с целью определения эффективности применения технологии ВР для уменьшения болевого синдрома у детей.

Материалы и методы. Проанализированы статьи из электронных баз Elibrary, Pubmed, Medline, опубликованные с января 2014 г. по декабрь 2019 г. Были просмотрены заголовки из списка статей, которые отвечали критериям поискового запроса: виртуальная реальность, болевой синдром, дети. Найдены и изучены полные тексты всех потенциально приемлемых исследований в целях проверки на соответствие критериям включения: возраст пациентов 0–18 лет, количество пациентов в исследовании более 30 чел., дата публикации статей с 2014 по 2019 г. Определены

8 статей, в которых опубликованы результаты использования ВР в качестве средства уменьшения болевого синдрома у детей.

Результаты и обсуждение. Число участников в 8 анализируемых исследованиях варьировало от 31 до 120 чел., возраст – от 4 до 18 лет. Статьи были написаны в США, Канаде, Китае, Индии, Сирии и Австралии. Три исследования опубликовано в 2019 г., четыре – в 2018 г., одно – в 2015 г. ВР использовалась для уменьшения болевого синдрома при следующих процедурах: внутривенные инъекции, уход за ожоговыми ранами, перевязка ран, проведение медикаментозных блокад, вакцинация, а также при остром болевом синдроме.

A.K. Agrawal et al. (2019) использовали технологию ВР для уменьшения вазоокклюзивного болевого синдрома у пациентов с серповидноклеточной анемией. Одному пациенту в этом исследовании было 20 лет, но 30 пациентов были в возрасте 13–18 лет, поэтому это исследование включено в литературный обзор. Боль оценивалась с использованием валидированного педиатрического болевого опросника для подростков. Результаты показали целесообразность исследования и снижение средней интенсивности болевого синдрома: до использования виртуальной реальности она составляла 7,3 балла, после – 3,0 [35].

E. Chan et al. (2019) изучали влияние применения технологии ВР на восприятие боли во время венопункции и внутривенной канюляции у 252 детей в возрасте от 4 до 11 лет. В ходе исследования не были отмечены различия в восприятии боли при венопункции и внутривенной канюляции. Исследование проводилось в 2 разных отделениях: отделении неотложной помощи и отделении патологии. Для оценки боли была применена 10-балльная шкала Faces Pain. Пациенты, прошедшие процедуры в отделении неотложной помощи, отметили снижение восприятия боли на 1,78 балла, тогда как пациенты, находящиеся в отделении патологии, – на 1,39 балла [36].

S. Dumoulin et al. (2019) исследовали эффективность ВР как способа отвлечения во время венопункций и внутривенных канюляций у 59 детей в возрасте от 8 до 17 лет в сравнении с просмотром телепередач. Авторы

продemonстрировали, что, несмотря на снижение чувства страха перед болью, различий в интенсивности восприятия боли обнаружено не было. В данном исследовании к большинству участников перед процедурами была применена местная анестезия [37].

M.N. Al-Haiabi et al. (2018) применяли технологию ВР с целью уменьшения болевого синдрома у 102 детей во время блокады нижнего альвеолярного нерва. Дети были разделены на три группы следующим образом: группа А (контрольная группа), в которой применяли основные методы обезболивания; группа В, в которой использовались очки ВР и беспроводные наушники; группа С, в которой использовались планшетное устройство и беспроводные наушники. В исследовании не было обнаружено различий между контрольной

группой и группами, где использовали технологию ВР [38].

R. Chad et al. (2018) применяли технологию ВР во время проведения иммунизации для уменьшения чувства боли и страха у 17 детей в возрасте от 6 до 17 лет и 17 сопровождавших их родителей. В ходе исследования были собраны данные об ощущении боли и страха у детей и их родителей при использовании ВР. Чувство страха, зарегистрированное до иммунизации, после иммунизации с использованием гарнитуры ВР снижалось у 94,1 % детей. В данном исследовании для регистрации чувства боли использовалась пятибалльная шкала Вонга–Бейкера (рис. 1). В среднем боль уменьшилась на 2,57 балла. Кроме того, чувство страха значительно уменьшилось и в восприятии родителей [39].



Рис. 1. Шкала боли Вонга–Бейкера

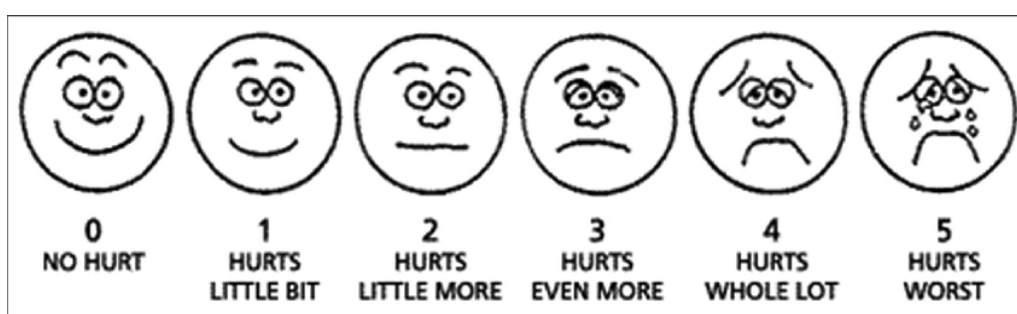


Fig. 1. Wong–Baker Faces Pain Rating Scale

Niharika et al. (2018) применяли технологию ВР с целью уменьшения чувства боли во время стоматологических процедур у 40 детей в возрасте 4–8 лет. В проведенном исследовании было 3 сеанса и 2 группы детей: группа А (20 детей) и группа В (20 детей). На первом сеансе детям не применялась технология ВР.

На втором сеансе в группе А использовалась технология ВР, а в группе В не использовалась. На третьем сеансе в группе А технология ВР не применялась, а в группе В применялась. Для оценки боли у детей проводилась по шкале Вонга–Бейкера. Интенсивность боли в группе А на втором сеансе составила

2,56±0,39 балла, на третьем сеансе – 5,220±0,515 балла; в группе В – соответственно 5,440±0,682 и 2,33±0,37 балла. Таким образом, технология ВР значительно уменьшила боль в обеих группах исследования [40].

Geçkeker et al. (2018) применяли технологию ВР с целью уменьшения чувства боли во время проведения врачебных манипуляций у 121 пациента в возрасте от 7 до 12 лет. Пациенты были случайным образом распределены на 3 группы: в 1-й группе применяли

технологии ВР, во 2-й группе использовали холод и вибрацию, 3-я группа стала контрольной. Дети оценивали свою боль по шкале Вонга–Бейкера до, во время и после проведения процедуры (рис. 1). Кроме того, лица, осуществлявшие уход, и медсестры измеряли чувство боли у детей с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS) и шкалы болевого поведения FLACC (лицо, ноги, активность, крик, утешаемость) (табл. 1) [41].

Таблица 1
Table 1

Поведенческая шкала оценки боли FLACC
FLACC Pain Assessment Scale

Параметры Parameters	Характеристика Characteristics	Баллы Score
Лицо Face	Неопределенное выражение или улыбка No particular expression or smile	0
	Редко – гримаса или сдвинутые брови. Замкнутость. Не проявляет интереса Occasional grimace or frown, withdrawn, disinterested	1
	Частое или постоянное дрожание подбородка; сжимание челюстей Frequent to constant quivering chin, clenched jaw	2
Ноги Legs	Нормальное положение, расслабленность Normal position or relaxed	0
	Не может найти удобного положения, постоянно двигает ногами, ноги напряжены Uneasy, restless, tense	1
	Брыкание или поднимание ног Kicking or legs drawn up	2
Движения Activity	Лежит спокойно, положение нормальное, легко двигается Lying quietly, normal position, moves easily	0
	Корчится, сдвигается вперед и назад, напряжен Squirming, shifting, back and forth, tense	1
	Выгибается дугой, ригидность, подергивания Arched, rigid or jerking	2
Плач Cry	Нет плача (во время бодрствования и сна) No cry (awake or asleep)	0
	Стонет или хнычет; время от времени жалуется Moans or whimpers; occasional complaint	1
	Долго плачет, кричит или всхлипывает; часто жалуется Crying steadily, screams, sobs, frequent complaints	2
Насколько поддается успокаиванию Consolability	Доволен, спокоен Content, relaxed	0
	Успокаивается от прикосновения Reassured by touching, hugging or being talked to, distractible	1
	Трудно успокоить Difficult to console or comfort	2

Результаты оценки боли по шкале Вонга–Бейкера до смены повязки были следующими: отвлечение без ВР – $1,63 \pm 1,39$ балла, отвлечение ВР – $0,85 \pm 1,12$ балла. Во время смены повязки в группе пациентов, где не использовалась технология ВР, интенсивность боли составила $4,19 \pm 2,12$ балла, в группе с отвлечением ВР – $2,42 \pm 1,85$ балла. После смены повязки в группе детей, где не использовалась технология ВР, уровень боли оценивался в $3,38 \pm 1,48$ балла, в группе пациентов, где проводилось отвлечение ВР, – в $2,48 \pm 1,80$ балла. Кроме того, шкалы VAS и FLACC показали уменьшение боли на каждом этапе. Наряду с интенсивностью боли регистрировали продолжительность процедуры наложения повязки: $27,90 \pm 6,83$ мин для стандартной группы отвлечения против $22,30 \pm 7,85$ мин для группы, где для отвлечения применялась технология ВР [41].

В исследовании, проведенном Y. Hue et al. (2015), ВР использовали для уменьшения чувства боли во время лечения ожоговой раны у 65 детей в возрасте от 4 до 16 лет. Участники были случайным образом распределены по трем группам: оказание стандартной помощи, пассивное отвлечение внимания при просмотре фильма по телевизору, отвлечение внимания во время процедуры с использованием технологии ВР. В данном исследовании для измерения уровня боли во время проведения процедур использовали 100-миллиметровую линейную шкалу графического рейтинга (WGRS). Дети, которым проводился сеанс виртуальной реальности, сообщили о значительно меньшем чувстве боли, чем пациенты в группе пассивного отвлечения. Разница составила 2,37 см по шкале WGRS [42, 43].

В данном литературном обзоре было определено, что, несмотря на различные методы проведения исследований, применение технологии ВР снижает выраженность болевого синдрома. Процедуры, описанные в выбранных статьях, отличаются, но наиболее часто ВР в качестве нефармакологического метода применялась в тех из них, которые связаны с проколом иглой [42–44]. В анализируемых исследованиях использовались разные модели виртуальной реальности, но чаще – шлем ВР.

Однако ни одно из проведенных исследований не анализировало эффективность технологии виртуальной реальности как средства обезболивания без использования стандартной медикаментозной терапии у детей в сравнении с стандартным обезболиванием без применения ВР.

Заключение. Технология ВР является нефармакологическим методом снижения болевого синдрома. В настоящее время публикации, посвященные данному вопросу, единичны, но они показывают, что ВР может быть применена в отношении пациентов педиатрического профиля.

Остаются нерешенными вопросы о взаимодействии между ВР и обезболивающими препаратами. Кроме того, неясно, когда эффективнее применять технологию ВР: до начала медикаментозной обезболивающей терапии или после приема лекарственных обезболивающих средств.

Большинство анализируемых исследований изучают влияние ВР только на острую боль. Необходимо дальнейшее изучение данного вопроса, чтобы лучше понять эффективность метода как при остром болевом синдроме, так и при хронической боли.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Данилов А.Б. Виртуальная реальность – метод лечения боли и аффективных нарушений. Лечение заболеваний нервной системы. М.: ООО «Неврология»; 2014: 11–17. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22577472> (дата обращения: 11.12.2019).
2. Кузьмина А.С. Виртуальная реальность как средство безопасного контакта с травмирующей реальностью в психотерапии. Вестник Российского университета дружбы народов. 2014; 3: 77–82. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21970476> (дата обращения: 25.11.2019).
3. Rothbaum B.O., Hodges L., Alarcon R., Ready D., Shahar F., Graap K., Pair J., Hebert P., Gotz D., Wills B., Baltzell D. Virtual reality exposure therapy for PTSD Vietnam Veterans: a case study. J. Trauma Stress. 1999; 12: 263–271.

4. *Iannicelli A.M., Vito D., Dodaro C.A., De Matteo P.* Does virtual reality reduce pain in pediatric patients? A systematic review. *Italian Journal of Pediatrics*. 2019; 45: 171.
5. *Friedrichsdorf S.J., Postier A., Eull D., Weidner C., Foster L., Gilbert M., Campbell F.* Pain Outcomes in a US Children's Hospital: A Prospective Cross-Sectional Survey. *Hosp. Pediatr*. 2015; 5 (1): 18–26.
6. *Shomaker K., Dutton S., Mark M.* Pain prevalence and treatment patterns in a US Children's hospital. *Hosp. Pediatr*. 2015; 5: 363–370.
7. *McMurtry M., Riddell R.P., Taddio A., Racine N., Asmundson G.J., Noel M., Chambers C.T., Shah V.* Far From "Just a Poke": Common Painful Needle Procedures and the Development of Needle Fear. *Clin. J. Pain*. 2015; 31 (10): 3–11.
8. *Birnie K.A., Chambers C.T., Fernandez C.V., Forgeron P.A., Latimer M.A., McGrath P.J., Cummings E.A., Finley G.A.* Hospitalized children continue to report undertreated and preventable pain. *Pain Res. Manag.* 2014; 19: 198–204.
9. *Krauss B.S., Calligaris L., M. Green S., Barbi E.* Current concepts in management of pain in children in the emergency department. *Lancet*. 2016; 387 (10013): 83–92.
10. *Boutron I., Altman D.G., Moher D., Schulz K.F., Ravaut P., CONSORT NPT Group.* CONSORT statement for randomized trials of nonpharmacologic treatments: a 2017 update and a CONSORT extension for nonpharmacologic trial abstracts. *Ann. Intern. Med.* 2017; 167: 40–47.
11. *Matsangidou M., Ang C.S., Sakel M.* Clinical utility of virtual reality in pain management: a comprehensive research review. *Br. J. Neurosci Nurs*. 2017; 13: 133–143. DOI: 10.12968/BJNN.2017.13.3.133.
12. *Garrett B., Taverner T., Masinde W., Gromala D., Shaw C., Negraeff M.* A rapid evidence assessment of immersive virtual reality as an adjunct therapy in acute pain management in clinical practice. *Clin. J. Pain*. 2014; 30: 1089–1098.
13. *Kenney M.S., Milling L.S.* The effectiveness of virtual reality distraction for reducing pain: a meta-analysis. *Psychol. Conscious Theory Res. Pract.* 2016; 3: 199–210.
14. *Cummings J.J., Bailenson J.N.* How immersive is enough? A meta-analysis of the effect of immersive technology on user presence. *Media Psychol.* 2016; 19: 272–309.
15. *Weech S., Kenny S., Barnett-Cowan M.* Presence and Cybersickness in Virtual Reality Are Negatively Related: A Review. *Front. Psychol.* 2019; 10.
16. *Hoffman H.G., Meyer W.J., Ramirez M., Roberts L., Seibel E.J., Atzori B., Sharar S.R., Patterson D.R.* Feasibility of articulated arm mounted Oculus Rift Virtual Reality goggles for adjunctive pain control during occupational therapy in pediatric burn patients. *Cyberpsychol. Behav. Soc. Netw.* 2014; 17: 397–401.
17. *He H.G., Zhu L., Chan S.W.C., Liam J.L.W., Li H.C.W., Ko S.S., Klainin-Yobas P., Wang W.* Therapeutic play intervention on children's perioperative anxiety, negative emotional manifestation and postoperative pain: A randomized controlled trial. *J. Adv. Nurs*. 2015; 71: 1032–1043.
18. *Harvie D.S., Broecker M., Smith R.T., Meulders A., Madden V.J., Moseley G.L.* Bogus visual feedback alters onset of movement-evoked pain in people with neck pain. *Psychol. Sci.* 2015; 26: 385–392. DOI: 10.1177/0956797614563339.
19. *Chen K.B., Sesto M.E., Ponto K., Leonard J., Mason A., Vanderheiden G., Williams J., Radwin R.G.* Use of virtual reality feedback for patients with chronic neck pain and kinesiophobia. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 2017; 25 (8): 1240–1248. DOI: 10.1109/TNSRE.2016.2621886.
20. *Simons L., Pielech M., Erpelding N., Linnman C., Moulton E., Sava S., Lebel A., Serrano P., Sethna N., Berde C.* The responsive amygdala: Treatment-induced alterations in functional connectivity in pediatric complex regional pain syndrome. *Pain*. 2014; 155: 1727–1742.
21. *Meys P., Pans L., Plasmans K., Heyrman L., Desloovere K., Molenaers G.* The Effect of additional virtual reality training on balance in children with cerebral palsy after lower limb surgery: A feasibility study. *Games Health J.* 2017; 6: 39–48.
22. *Senkowski D., Heinz A.* Chronic pain and distorted body image: Implications for multisensory feedback interventions. *Neurosci Biobehav. Rev.* 2016; 69: 252–259.
23. *Collado-Mateo D., Dominguez-Muñoz F.J., Adsuar J.C., Merellano-Navarro E., Gusi N.* Exergames for women with fibromyalgia: A randomised controlled trial to evaluate the effects on mobility skills, balance and fear of falling. *Peer J.* 2017; 5: e3211.
24. *Oing T., Prescott J.* Implementations of virtual reality for anxiety-related disorders: systematic review. *JMIR Serious Games.* 2018; 6: e10965.
25. *López G.C., Gómez A.R., Figueroa R.D., Baca X.D.* Virtual reality exposure for trauma and stress-related disorders for city violence crime victims. *Int. J. Child Health Hum. Dev.* 2016; 9 (3): 315–322.

26. Lindner P., Miloff A., Hamilton W., Reuterskiöld L., Andersson G., Powers M.B. Creating state of the art, next-generation virtual reality exposure therapies for anxiety disorders using consumer hardware platforms: design considerations and future directions. *Cogn. Behav. Ther.* 2017; 46 (5): 404–420. DOI: 10.1080/16506073.2017.1280843.
27. Cárdenas-López G., de la Rosa A., Durón R., Durán X. Virtual reality exposure for trauma and stress-related disorders for city violence crime victims. *International Journal of Child Health and Human Development.* 2016; 9 (3): 315–322.
28. Reger G.M., Koenen-Woods P., Zetocha K., Smolenski D.J., Holloway K.M., Rothbaum B.O. Randomized controlled trial of prolonged exposure using imaginal exposure vs. virtual reality exposure in active duty soldiers with deployment-related posttraumatic stress disorder (PTSD). *J. Consult. Clin. Psychol.* 2016; 84 (11): 946–959.
29. Rothbaum B.O., Price M., Jovanovic T., Norrholm S.D., Gerardi M., Dunlop B. A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for post-traumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan War veterans. *Am. J. Psychiatry.* 2014; 171 (6): 640–648.
30. Padrino-Barrios C., McCombs G., Diawara N., De Leo G. The use of immersive visualization for the control of dental anxiety during oral debridement. *J. Dent. Hyg.* 2015; 89 (6): 372–377.
31. Freeman D., Antley A., Ehlers A., Dunn G., Thompson C., Vorontsova N. The use of immersive virtual reality (VR) to predict the occurrence 6 months later of paranoid thinking and posttraumatic stress symptoms assessed by self-report and interviewer methods: a study of individuals who have been physically assaulted. *Psychol. Assess.* 2014; 26 (3): 841–847.
32. Veling W., Counotte J., Pot-Kolder R., van Os J., van der Gaag M. Childhood trauma, psychosis liability and social stress reactivity: a virtual reality study. *Psychol. Med.* 2016; 46 (16): 3339–3348.
33. Dascal J., Reid M., IsHak W.W., Spiegel B., Recacho J., Rosen B., Danovitch I. Virtual Reality and Medical Inpatients: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. *Innov. Clin. Neurosci.* 2017; 14 (1–2): 14–21.
34. McCann R.A., Armstrong C.M., Skopp N.A. Virtual reality exposure therapy for the treatment of anxiety disorders: an evaluation of research quality. *J. Anxiety Disord.* 2014; 28: 625–631.
35. Agrawal A.K., Robertson S., Litwin L., Tringale E., Treadwell M., Hoppe C., Marsh A. Virtual reality as complementary pain therapy in hospitalized patients with sickle cell disease. *Pediatr. Blood Cancer.* 2019; 66: e27525.
36. Chan E., Hovenden M., Ramage E., Ling N., Pham J.H., Rahim A., Rahim A., Lam C., Liu L., Foster S., Sambell R., Jeyachanthiran K., Crock C., Stock A., Hopper S., Cohen S., Davidson A., Plummer K., Mills E., Craig S., Deng G., Leong P. Virtual reality for pediatric needle procedural pain: two randomized clinical trials. *J. Pediatr.* 2019; 209: 160–167.
37. Dumoulin S., Bouchard S., Ellis J., Lavoie K.L., Vézina M.P., Charbonneau P. A randomized controlled trial on the use of virtual reality for needle-related procedures in children and adolescents in the emergency department. *Games Health J.* 2019; 8: 285–293.
38. Al-Halabi M.N., Bshara N. Effectiveness of audio visual distraction using virtual reality eyeglasses versus tablet device in child behavioral management during inferior alveolar nerve block. *Anaesth. Pain Intensive Care.* 2018; 22: 55–61.
39. Chad R., Emaan S., Jillian O. Effect of virtual reality headset for pediatric fear and pain distraction during immunization. *Pain Manag.* 2018; 8: 175–179.
40. Niharika P., Reddy N.V., Srujana P., Srikanth K., Daneswari V., Geetha K.S. Effects of distraction using virtual reality technology on pain perception and anxiety levels in children during pulp therapy of primary molars. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2018; 36: 364–369.
41. Gerçeker G.O., Binay Ş., Bilsin E., Kahraman A., Yılmaz H.B. Effects of virtual reality and external cold and vibration on pain in 7- to 12-year-old children during phlebotomy: a randomized controlled trial. *J. Perianesth. Nurs.* 2018; 33: 981–989.
42. Hua Y., Qiu R., Yao W.Y., Zhang Q., Chen X.L. The effect of virtual reality distraction on pain relief during dressing changes in children with chronic wounds on lower limbs. *Pain Manag. Nurs.* 2015; 16: 685–691.
43. Won A.S., Bailey J., Bailenson J., Tataru Ch., Yoon I. Immersive Virtual Reality for Pediatric Pain. *Children.* 2017, 4 (7): 52.
44. Cornick J.E., Blascovich J. Are virtual environments the new frontier in obesity management? *Soc. Personal. Psychol. Compass.* 2014; 8: 650–658.

Авторский коллектив

Бофанова Наталия Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: box5887@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5455-4987>.

Петрова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: neurology-mipgy@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5941-8300>.

Калистратов Владимир Борисович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: neurology-mipgy@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5851-857X>.

Нестеренко Евгений Николаевич – кандидат исторических наук, старший преподаватель кафедры неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: neurology-mipgy@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8990-3454>.

Чиж Дарья Ивановна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: neurology-mipgy@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9958-4426>.

Образец цитирования

Бофанова Н.С., Петрова Е.В., Калистратов В.Б., Нестеренко Е.Н., Чиж Д.И. Применение технологии виртуальной реальности для лечения болевого синдрома у детей. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 19–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-19-29.

USING VIRTUAL REALITY FOR PAIN MANAGEMENT IN CHILDREN

N.S. Bofanova, E.V. Petrova, V.B. Kalistratov, E.N. Nesterenko, D.I. Chizh

Penza State University, Penza, Russia

Virtual reality is a relatively new tool for human-computer interaction. A person becomes an active participant in a virtual world. Virtual reality has quickly become the research subject in various medical fields. For example, today many medical procedures are accompanied by severe pain syndrome and require pain relievers. Virtual reality as an effective non-pharmacological means of reducing pain may become a new way of pain management. Currently, there is not enough scientific papers on the efficacy of the method, which has become the reason for this literature review.

The goal of the paper is to analyze electronic databases and scientific literature on the topic over the past 5 years (from 2014 to 2019).

Virtual reality has been used to reduce pain in children (4 to 17 years old) in the following medical procedures: intravenous injections, care for burn wounds, wound dressing, drug blockade, vaccination, and acute pain syndrome. The results obtained show that virtual reality is an effective non-pharmacological method of pain management. However, there are still some unresolved questions on the interaction between virtual exposure and some pain killers. Moreover, it is also unclear what is more preferable: the initial use of virtual reality therapy followed by a standard therapy, or vice versa.

Conclusion. More research is needed to understand the impact of virtual reality in pediatrics on both acute pain and chronic pain.

Keywords: *virtual reality, pain syndrome, pediatrics.*

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

References

1. Danilov A.B. *Virtual'naya real'nost' – metod lecheniya boli i affektivnykh narusheniy. Lechenie zabolovaniy nervnoy sistemy* [Virtual reality as a method of treating pain and affective disorders. Treatment of the nervous system diseases]. Moscow: OOO «Nevrologiya»; 2014: 11–17. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22577472> (accessed: 11.12.2019) (in Russian).
2. Kuz'mina A.S. Virtual'naya real'nost' kak sredstvo bezopasnogo kontakta s travmiruyushchey real'nost'yu v psikhoterapii [Virtual reality as a means of safe contact with traumatic reality in psychotherapy]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov*. 2014; 3: 77–82. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21970476> (accessed: 25.11.2019) (in Russian).
3. Rothbaum B.O., Hodges L., Alarcon R., Ready D., Shahar F., Graap K., Pair J., Hebert P., Gotz D., Wills B., Baltzell D. Virtual reality exposure therapy for PTSD Vietnam Veterans: a case study. *J. Trauma Stress*. 1999; 12: 263–271.
4. Iannicelli A.M., Vito D., Dodaro C.A., De Matteo P. Does virtual reality reduce pain in pediatric patients? A systematic review. *Italian Journal of Pediatrics*. 2019; 45: 171.
5. Friedrichsdorf S.J., Postier A., Eull D., Weidner C., Foster L., Gilbert M., Campbell F. Pain Outcomes in a US Children's Hospital: A Prospective Cross-Sectional Survey. *Hosp. Pediatr*. 2015; 5 (1): 18–26.
6. Shomaker K., Dutton S., Mark M. Pain prevalence and treatment patterns in a US Children's hospital. *Hosp. Pediatr*. 2015; 5: 363–370.
7. McMurtry M., Riddell R.P., Taddio A., Racine N., Asmundson G.J., Noel M., Chambers C.T., Shah V. Far From "Just a Poke": Common Painful Needle Procedures and the Development of Needle Fear. *Clin. J. Pain*. 2015; 31 (10): 3–11.
8. Birnie K.A., Chambers C.T., Fernandez C.V., Forgeron P.A., Latimer M.A., McGrath P.J., Cummings E.A., Finley G.A. Hospitalized children continue to report undertreated and preventable pain. *Pain Res. Manag*. 2014; 19: 198–204.
9. Krauss B.S., Calligaris L., M. Green S., Barbi E. Current concepts in management of pain in children in the emergency department. *Lancet*. 2016; 387 (10013): 83–92.
10. Boutron I., Altman D.G., Moher D., Schulz K.F., Ravaud P., CONSORT NPT Group. CONSORT statement for randomized trials of nonpharmacologic treatments: a 2017 update and a CONSORT extension for nonpharmacologic trial abstracts. *Ann. Intern. Med.* 2017; 167: 40–47.
11. Matsangidou M., Ang C.S., Sakel M. Clinical utility of virtual reality in pain management: a comprehensive research review. *Br. J. Neurosci Nurs*. 2017; 13: 133–143. DOI:10.12968/BJNN.2017.13.3.133.
12. Garrett B., Taverner T., Masinde W., Gromala D., Shaw C., Negraeff M. A rapid evidence assessment of immersive virtual reality as an adjunct therapy in acute pain management in clinical practice. *Clin. J. Pain*. 2014; 30: 1089–1098.
13. Kenney M.S., Milling L.S. The effectiveness of virtual reality distraction for reducing pain: a meta-analysis. *Psychol. Conscious Theory Res. Pract*. 2016; 3: 199–210.
14. Cummings J.J., Bailenson J.N. How immersive is enough? A meta-analysis of the effect of immersive technology on user presence. *Media Psychol*. 2016; 19: 272–309.
15. Weech S., Kenny S., Barnett-Cowan M. Presence and Cybersickness in Virtual Reality Are Negatively Related: A Review. *Front. Psychol*. 2019; 10.
16. Hoffman H.G., Meyer W.J., Ramirez M., Roberts L., Seibel E.J., Atzori B., Sharar S.R., Patterson D.R. Feasibility of articulated arm mounted Oculus Rift Virtual Reality goggles for adjunctive pain control during occupational therapy in pediatric burn patients. *Cyberpsychol. Behav. Soc. Netw*. 2014; 17: 397–401.
17. He H.G., Zhu L., Chan S.W.C., Liam J.L.W., Li H.C.W., Ko S.S., Klainin-Yobas P., Wang W. Therapeutic play intervention on children's perioperative anxiety, negative emotional manifestation and post-operative pain: A randomized controlled trial. *J. Adv. Nurs*. 2015; 71: 1032–1043.
18. Harvie D.S., Broecker M., Smith R.T., Meulders A., Madden V.J., Moseley G.L. Bogus visual feedback alters onset of movement-evoked pain in people with neck pain. *Psychol. Sci*. 2015; 26: 385–392. DOI: 10.1177/0956797614563339.
19. Chen K.B., Sesto M.E., Ponto K., Leonard J., Mason A., Vanderheiden G., Williams J., Radwin R.G. Use of virtual reality feedback for patients with chronic neck pain and kinesiophobia. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng*. 2017; 25 (8): 1240–1248. DOI: 10.1109/TNSRE.2016.2621886.
20. Simons L., Pielech M., Erpelding N., Linnman C., Moulton E., Sava S., Lebel A., Serrano P., Sethna N., Berde C. The responsive amygdala: Treatment-induced alterations in functional connectivity in pediatric complex regional pain syndrome. *Pain*. 2014; 155: 1727–1742.

21. Meyns P., Pans L., Plasmans K., Heyrman L., Desloovere K., Molenaers G. The Effect of additional virtual reality training on balance in children with cerebral palsy after lower limb surgery: A feasibility study. *Games Health J.* 2017; 6: 39–48.
22. Senkowski D., Heinz A. Chronic pain and distorted body image: Implications for multisensory feedback interventions. *Neurosci Biobehav. Rev.* 2016; 69: 252–259.
23. Collado-Mateo D., Dominguez-Muñoz F.J., Adsuar J.C., Merellano-Navarro E., Gusi N. Exergames for women with fibromyalgia: A randomised controlled trial to evaluate the effects on mobility skills, balance and fear of falling. *Peer J.* 2017; 5: e3211.
24. Oing T., Prescott J. Implementations of virtual reality for anxiety-related disorders: systematic review. *JMIR Serious Games.* 2018; 6: e10965.
25. López G.C., Gómez A.R., Figueroa R.D., Baca X.D. Virtual reality exposure for trauma and stress-related disorders for city violence crime victims. *Int. J. Child Health Hum. Dev.* 2016; 9 (3): 315–322.
26. Lindner P., Miloff A., Hamilton W., Reuterskiöld L., Andersson G., Powers M.B. Creating state of the art, next-generation virtual reality exposure therapies for anxiety disorders using consumer hardware platforms: design considerations and future directions. *Cogn. Behav. Ther.* 2017; 46 (5): 404–420. DOI: 10.1080/16506073.2017.1280843.
27. Cárdenas-López G., de la Rosa A., Durón R., Durán X. Virtual reality exposure for trauma and stress-related disorders for city violence crime victims. *International Journal of Child Health and Human Development.* 2016; 9 (3): 315–322.
28. Reger G.M., Koenen-Woods P., Zetocha K., Smolenski D.J., Holloway K.M., Rothbaum B.O. Randomized controlled trial of prolonged exposure using imaginal exposure vs. virtual reality exposure in active duty soldiers with deployment-related posttraumatic stress disorder (PTSD). *J. Consult. Clin. Psychol.* 2016; 84 (11): 946–959.
29. Rothbaum B.O., Price M., Jovanovic T., Norrholm S.D., Gerardi M., Dunlop B. A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for post-traumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan War veterans. *Am. J. Psychiatry.* 2014; 171 (6): 640–648.
30. Padrino-Barrios C., McCombs G., Diawara N., De Leo G. The use of immersive visualization for the control of dental anxiety during oral debridement. *J. Dent. Hyg.* 2015; 89 (6): 372–377.
31. Freeman D., Antley A., Ehlers A., Dunn G., Thompson C., Vorontsova N. The use of immersive virtual reality (VR) to predict the occurrence 6 months later of paranoid thinking and posttraumatic stress symptoms assessed by self-report and interviewer methods: a study of individuals who have been physically assaulted. *Psychol. Assess.* 2014; 26 (3): 841–847.
32. Veling W., Counotte J., Pot-Kolder R., van Os J., van der Gaag M. Childhood trauma, psychosis liability and social stress reactivity: a virtual reality study. *Psychol. Med.* 2016; 46 (16): 3339–3348.
33. Dascal J., Reid M., IsHak W.W., Spiegel B., Recacho J., Rosen B., Danovitch I. Virtual Reality and Medical Inpatients: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. *Innov. Clin. Neurosci.* 2017; 14 (1–2): 14–21.
34. McCann R.A., Armstrong C.M., Skopp N.A. Virtual reality exposure therapy for the treatment of anxiety disorders: an evaluation of research quality. *J. Anxiety Disord.* 2014; 28: 625–631.
35. Agrawal A.K., Robertson S., Litwin L., Tringale E., Treadwell M., Hoppe C., Marsh A. Virtual reality as complementary pain therapy in hospitalized patients with sickle cell disease. *Pediatr. Blood Cancer.* 2019; 66: e27525.
36. Chan E., Hovenden M., Ramage E., Ling N., Pham J.H., Rahim A., Rahim A., Lam C., Liu L., Foster S., Sambell R., Jeyachanthiran K., Crock C., Stock A., Hopper S., Cohen S., Davidson A., Plummer K., Mills E., Craig S., Deng G., Leong P. Virtual reality for pediatric needle procedural pain: two randomized clinical trials. *J. Pediatr.* 2019; 209: 160–167.
37. Dumoulin S., Bouchard S., Ellis J., Lavoie K.L., Vézina M.P., Charbonneau P. A randomized controlled trial on the use of virtual reality for needle-related procedures in children and adolescents in the emergency department. *Games Health J.* 2019; 8: 285–293.
38. Al-Halabi M.N., Bshara N. Effectiveness of audio visual distraction using virtual reality eyeglasses versus tablet device in child behavioral management during inferior alveolar nerve block. *Anaesth. Pain Intensive Care.* 2018; 22: 55–61.
39. Chad R., Emaan S., Jillian O. Effect of virtual reality headset for pediatric fear and pain distraction during immunization. *Pain Manag.* 2018; 8: 175–179.

40. Niharika P., Reddy N.V., Srujana P., Srikanth K., Daneswari V., Geetha K.S. Effects of distraction using virtual reality technology on pain perception and anxiety levels in children during pulp therapy of primary molars. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2018; 36: 364–369.
41. Gerçeker G.O., Binay Ş., Bilsin E., Kahraman A., Yılmaz H.B. Effects of virtual reality and external cold and vibration on pain in 7- to 12-year-old children during phlebotomy: a randomized controlled trial. *J. Perianesth. Nurs.* 2018; 33: 981–989.
42. Hua Y., Qiu R., Yao W.Y., Zhang Q., Chen X.L. The effect of virtual reality distraction on pain relief during dressing changes in children with chronic wounds on lower limbs. *Pain Manag. Nurs.* 2015; 16: 685–691.
43. Won A.S., Bailey J., Bailenson J., Tataru Ch., Yoon I. Immersive Virtual Reality for Pediatric Pain. *Children.* 2017, 4 (7): 52.
44. Cornick J.E., Blascovich J. Are virtual environments the new frontier in obesity management? *Soc. Personal. Psychol. Compass.* 2014; 8: 650–658.

Received 30 June 2020; accepted 12 September 2020.

Information about the authors

Bofanova Nataliya Sergeevna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: box5887@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5455-4987>.

Petrova Elena Vladimirovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: neurology-mipgy@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5941-8300>.

Kalistratov Vladimir Borisovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: neurology-mipgy@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5851-857X>.

Nesterenko Evgeniy Nikolaevich, Candidate of Sciences (History), Senior Lecturer, Chair of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: neurology-mipgy@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8990-3454>.

Chizh Dar'ya Ivanovna, Teaching Assistant, Chair of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: neurology-mipgy@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9958-4426>.

For citation

Bofanova N.S., Petrova E.V., Kalistratov V.B., Nesterenko E.N., Chizh D.I. Primenenie tekhnologii virtual'noy real'nosti dlya lecheniya bolevogo sindroma u detey [Using virtual reality for pain management in children]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2020; 4: 19–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-19-29 (in Russian).

УДК 616.33-002.2-053.9

DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-30-39

ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ И ПОЖИЛОЙ ВОЗРАСТ: ЕСТЬ ЛИ ПРОБЛЕМА?

Ж.Г. Симонова, М.Н. Приходько, Е.М. Шульгина

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Киров, Россия

*Цель – изучить клинико-функциональные особенности течения хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита у лиц пожилого возраста.*

*Материалы и методы. В процессе проспективного клинического исследования была сформирована группа больных (n=116) пожилого возраста (69,5±3,2 года) с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Всем больным была выполнена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией. Для гистологической оценки применяли классификацию OLGA. Для оценки диспепсического синдрома использовали диспепсический индекс (ДИ). Длительность наблюдения больных составила 48 нед.*

Результаты. Наличие диспепсического синдрома было установлено у 41,3 % больных, 58,7 % пациентов имели бессимптомное течение заболевания. У 30,1 % обследуемых выявлены атрофические изменения слизистой оболочки желудка. Эффективность проведенной эрадикационной терапии составила 88,7 %. В процессе исследования установлено улучшение эндоскопической картины гастродуоденальной зоны. Отмечено отсутствие прогрессирования атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки желудка.

*Выводы. У больных пожилого возраста течение хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита чаще имеет бессимптомный характер. Эрадикация инфекции *H. pylori* способствует ремиссии заболевания и предотвращает морфологические преобразования слизистой оболочки желудка.*

Ключевые слова: хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит, синдром диспепсии, пожилой возраст, эрадикационная терапия.

Введение. Проблема хронического гастрита у больных пожилого возраста приобретает актуальность прежде всего в связи с вероятностью атрофических изменений слизистой оболочки желудка. С одной стороны, современные технологии и достижения в медицине открывают возможность продления жизненной активности человека. С другой стороны, при стремительном и массивном внедрении новых лекарственных препаратов возникает вероятность поражения желудочно-кишечного тракта.

Основной причиной хронического гастрита, как известно, является бактерия *Helicobacter pylori*. Хроническое воспаление, вызванное данным микроорганизмом, способно инициировать атрофические изменения слизистой оболочки желудка. Ежегодно до 3 % инфицированных *H. pylori* заболевают атрофическим гастритом [1]. При этом у пожилых людей факторами прогрессирования атрофии выступают как ухудшение микроциркуляции и моторной функции желудочно-кишечного

тракта, так и нарушение иммунного статуса организма. Хронический атрофический гастрит считается ступенью к развитию рака желудка [2], который довольно часто ассоциируется с *H. pylori*-инфекцией. Считается, что ключевым моментом канцерогенеза является нарушение баланса пролиферации и апоптоза. Так, например, при развитии атрофического гастрита имеет место преобладание процессов апоптоза, затем наблюдается развитие кишечной метаплазии, которое «стабилизирует» процесс, в дальнейшем дедифференцировка приводит к развитию дисплазии и аденокарциномы с явным преобладанием пролиферации [3]. С возрастом частота рака желудка и атрофического гастрита увеличивается. Если процесс атрофии принимает выраженный и распространенный характер, то риск развития рака желудка возрастает экспоненциально [4].

Эрадикационную терапию, оказывающую канцеропреентивный эффект, крайне необходимо применять на стадии до развития атрофических процессов в слизистой оболоч-

ке желудка [5]. При этом очень важно использовать схемы с эффективностью эрадикации 90 % и более [6, 7]. Направленность диагностического поиска и своевременное выявление атрофической пролиферации слизистой оболочки желудка у больных пожилого возраста затруднены вследствие маскирующей недостаточной выраженности диспепсических расстройств. На пике востребованности оказывается изучение ассоциации и прогрессии воспалительных каскадов и сопутствующих им морфологических изменений в гастродуоденальной зоне у больных пожилого возраста.

Цель исследования. Изучить клинико-функциональные особенности течения хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита у лиц пожилого возраста.

Материалы и методы. Было проведено открытое проспективное клиническое исследование, в ходе которого была последовательно сформирована группа больных пожилого возраста ($n=116$), проходивших лечение в амбулаторно-поликлинических условиях г. Кирова и Кировской области.

Критериями включения в исследование были: 1) установленный диагноз хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*; 2) возраст от 60 до 74 лет включительно; 3) письменное согласие пациента. Критериями исключения явились: 1) сердечная недостаточность; 2) почечная и печеночная недостаточность; 3) сахарный диабет; 4) ИБС; 5) грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Для верификации патологии гастроэзофагеальной зоны после информирования и при согласии пациента выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки из антрального и фундального отделов желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК). Для гистологической оценки применяли классификацию OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) [8], а также оценивали степень развития гастрита в биоптатах по совокупной интенсивности лимфоцитарной и лейкоцитарной инфильтрации в соответствии с визуально-аналоговой шкалой. Для диагностики инфекции применяли биоп-

сийные (быстрый уреазный тест) и серологические методы (определение антител IgG к *H. pylori* в сыворотке крови), для контроля эффективности эрадикации – серологический метод определения антигена *H. pylori* в кале больного.

Для оценки выраженности и степени тяжести синдрома диспепсии (СД) нами предложен диспепсический индекс (ДИ), рассчитываемый по следующей формуле: $ДИ=A+B+C$, где А – количество симптомов диспепсии, В – число случаев диспепсии в течение недели, С – длительность симптомов. Наличие одного симптома принимали за 1 балл, возникновение одного случая в неделю также приравнивали к 1 баллу, длительность до 3 мес. – к 1 баллу, от 3 до 6 мес. – к 2 баллам, от 6 до 12 мес. – к 3 баллам, более 12 мес. – к 4 баллам. При ДИ в диапазоне от 3 до 7 баллов степень СД считали легкой, от 8 до 10 баллов – средней, от 11 – тяжелой.

Обследование больных проводили согласно требованиям биомедицинской этики, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), и приказу № 3909н Минздравсоцразвития России от 23 апреля 2012 г.

Полученный фактический материал обработан методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), среднего квадратического отклонения (σ), ошибки средней (m). Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия χ^2 . За статистически значимый уровень принимали $p<0,05$. Статистическую обработку выполняли с помощью программ Primer of biostatistics 4.03, SPSS 11.0.

Результаты. Средний возраст больных составил $69,5\pm 3,2$ года. Мужчины составили 43 % выборки, женщины – 57 %. В структуре выявленных нами факторов риска атеросклероза оказались: артериальная гипертензия – у 93 (80,1 %), ожирение – у 89 (76,7 %), табачная зависимость (в т.ч. в анамнезе) – у 45 (39 %) больных. При глубоком изучении клинической картины астенический синдром установлен у 80,1 % больных. Снижение качества жизни отметили 76,7 % больных (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Характеристика больных хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, абс. (%)Characteristics of patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis, abs. (%)

Показатель Parameter	Количество больных Number of patients
Возраст, лет (M±δ) Age, years old (M±δ)	69,5±3,2
Мужчины Males	50 (43)
Женщины Females	66 (57)
Табачная зависимость (в т.ч. в анамнезе) Nicotine dependence (including history)	45 (39)
Ожирение Obesity	89 (76,7)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	93 (80,1)
Снижение аппетита Loss of appetite	98 (84,4)
Нарушение сна Insomnia	93 (80,1)
Снижение качества жизни Reduced quality of life	89 (76,7)
Снижение работоспособности Performance decrement	93 (80,1)
Диспепсический синдром Dyspepsia	48 (41,3)

В результате систематизации полученных данных опроса и анкетирования больных нам удалось представить картину диспепсического синдрома, присутствие которого отметили лишь 41,3 % обследуемых (табл. 1). Палитра диспепсических симптомов оказалась весьма насыщенной и многообразной. Боли в эпигастальной области, которые отметили 37 % больных, не заняли лидирующих позиций, а уступили место такому симптому, как тяжесть и дискомфорт в эпигастрии, отражающему прежде всего нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта. При всем многообразии симптомов показатель ДИ у больных не выходил за рамки легкой степени тяжести (5,4±1,5 балла) (табл. 2). Следует подчеркнуть, что хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит имеет зачастую бессимптомное течение. Возрастные особен-

ности лишь снижают возможности своевременной диагностики данного заболевания.

Анализ эндоскопической картины эзофагогастроуденальной зоны показал выраженное воспаление тела и антрального отдела желудка в виде гиперемии (табл. 3). Повреждение слизистой оболочки в виде эрозий антрального отдела желудка было обнаружено у 37 (31,9 %) больных. Обсемененность *H. pylori* в антральном отделе желудка составила 2,74±0,17 балла и никак не зависела от степени поражения слизистой оболочки. У 65 (56 %) больных обнаружено выраженное воспаление слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки, что указывает на вовлечение в воспалительный процесс дуоденальной зоны за счет негативного воздействия *H. pylori*. Бактерия подавляет секрецию бикарбонатов в проксимальном отделе ДПК, вслед-

ствии чего нарушается нейтрализация кислого содержимого в просвете ДПК, происходит пептическое повреждение слизистой оболочки и распространение желудочной метаплазии. Анализ морфологических изменений слизистой оболочки желудка продемонстрировал

воспалительные изменения как острого (лейкоцитарная инфильтрация), так и хронического (лимфогистиоцитарная инфильтрация) характера (табл. 4). Атрофические изменения тела желудка выявлены у 35 (30,1 %) больных, кишечная метаплазия – у 2 (1,7 %) больных.

Таблица 2

Table 2

**Характеристика диспепсического синдрома
у больных хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, абс. (%)**

Characteristics of dyspepsia in patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis, abs. (%)

Показатель Parameter	Количество больных Number of patients
Боли в эпигастральной области Pain in the upper abdomen	43 (37)
Чувство жжения в эпигастральной области Burning in the upper abdomen	27 (23,2)
Тяжесть, дискомфорт в эпигастрии после приема пищи Heaviness and discomfort in upper abdomen after eating	48 (41,3)
Раннее насыщение Early satiation	20 (17,2)
Изжога, в т.ч. ночная Epigastric burning, including nighttime burning	34 (29,3)
Отрыжка Regurgitation	33 (28,4)
Тошнота Nausea	33 (28,4)
Диспепсический индекс, баллов (M±δ) Dyspeptic index (DI), (M±δ)	5,4±1,5

Очередным этапом нашего исследования явилось проведение больным эрадикационной терапии. Больные получали терапию первой линии длительностью от 10 до 14 дней в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017) и Маастрихтским консенсусом-V (2017): ингибитор протонной помпы (ИПП) 20 мг, кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1000 мг дважды в сутки. При неэффективности первой схемы проводилась вторая линия терапии: ИПП 20 мг – 2 раза, тетрациклин 500 мг – 4 раза, метронидазол 500 мг – 3 раза, висмут трикалия дицитрат 120 мг – 4 раза. Комплаентными оказались 109 (93,9 %) больных.

Полной ремиссии на фоне проведенной эрадикации удалось достичь у 105 (90,5 %) па-

циентов. При этом установлено (длительность наблюдения – 48 нед.) улучшение состояния слизистой оболочки антрального отдела, тела желудка и ДПК: 0,33±0,12 vs 2,78±0,12, p=0,0011; 0,21±0,11 vs 2,85±0,15, p=0,0013; 0,24±0,11 vs 2,55±0,18 балла, p=0,0018 соответственно (табл. 3). Динамика морфологических признаков воспаления гастродуоденальной зоны также оказалась позитивной. Выраженность воспалительных изменений острого характера (лейкоцитарная инфильтрация) снизилась и в теле, и в антральном отделе желудка: 2,76±0,20 vs 0,41±0,20, p=0,0041; 2,80±0,11 vs 0,78±0,23 балла, p=0,005 соответственно. Аналогичная положительная динамика проявилась в отношении хронических воспалительных изменений (лимфогистиоци-

тарная инфильтрация) в теле и антральном отделе желудка: $2,81 \pm 0,09$ vs $0,58 \pm 0,13$, $p=0,0074$; $2,75 \pm 0,10$ vs $0,49 \pm 0,15$, $p=0,008$ соответственно. Особо следует отметить факт полного отсутствия прогрессирования атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки желудка, что, несомненно, имеет большое значение в отношении канцеропревенции (табл. 4). Эффективность эрадикационной терапии, оцененная у всех боль-

ных серологическим методом определения антигена *H. pylori* в кале, оказалась равной 88,7%. Эрадикация считалась достигнутой при получении отрицательного результата. Эрадикация после применения первой схемы была эффективной у 91 (78,4 %) больного, после второй схемы – у 12 (10,3 %). Рецидивов хронического гастрита, равно как и ухудшения диспепсического синдрома, не было отмечено на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 3

Table 3

Мониторинг эндоскопических признаков воспаления гастродуоденальной зоны у больных хроническим гастритом (до лечения и через 48 нед.), баллов ($M \pm \sigma$)

Monitoring of gastroduodenal endoscopic inflammation in patients with chronic gastritis (before treatment and 48 weeks after treatment), ($M \pm \sigma$)

Локализация гиперемии Hyperemia localization	До лечения (n=116) Before treatment (n=116)	После лечения (n=116) After treatment (n=116)	p
Слизистая оболочка луковицы ДПК Mucosa of the duodenal bulb	$2,55 \pm 0,18$	$0,24 \pm 0,11$	0,0018
Слизистая дистального отдела пищевода Mucosa of the esophagus distal segment	$1,3 \pm 0,26$	$1,1 \pm 0,18$	$p > 0,05$
Слизистая оболочка антрального отдела желудка Mucosa of the antrum	$2,78 \pm 0,12$	$0,33 \pm 0,12$	0,0011
Слизистая оболочка тела желудка Gastric mucosa	$2,85 \pm 0,15$	$0,21 \pm 0,11$	0,0013

Примечание. p – уровень статистической значимости различий между показателями до и после лечения.

Note. p – statistical significance of differences between parameters before and after treatment.

Таблица 4

Table 4

Морфологическая характеристика воспаления гастродуоденальной зоны у больных с хроническим гастритом (до лечения и через 48 нед.)

Morphological characteristic of gastroduodenal inflammation in patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis (before treatment and 48 weeks after treatment)

Показатель Parameter	До лечения (n=116) Before treatment (n=116)	После лечения (n=116) After treatment (n=116)	p
Лейкоцитарная инфильтрация тела желудка, баллов Leukocytic infiltration of the stomach body	$2,76 \pm 0,20$	$0,41 \pm 0,20$	0,0041
Лимфогистиоцитарная инфильтрация тела желудка, баллов Lymphohysteocytic infiltration of the stomach body	$2,81 \pm 0,09$	$0,58 \pm 0,13$	0,0074

Показатель Parameter	До лечения (n=116) Before treatment (n=116)	После лечения (n=116) After treatment (n=116)	p
Лейкоцитарная инфильтрация антрального отдела желудка, баллов Leukocytic infiltration of the antrum	2,80±0,11	0,78±0,23	0,005
Лимфогистиоцитарная инфильтрация антрального отдела желудка, баллов Lymphohyosteocytic infiltration of the antrum	2,75±0,10	0,49±0,15	0,008
Атрофия тела желудка, абс. (%) Atrophy of the stomach body, abs. (%)	35 (30,1)	35 (30,1)	p>0,05
Атрофия привратника, абс. (%) Gatekeeper atrophy, abs. (%)	31 (26,7)	31 (26,7)	p>0,05
Кишечная метаплазия, абс. (%) Intestinal metaplasia, abs. (%)	2 (1,7)	2 (1,7)	p>0,05

Примечание. p – уровень статистической значимости различий между показателями до и после лечения.

Note. p – statistical significance of differences between parameters before and after treatment.

Анализ корреляционных взаимоотношений продемонстрировал отсутствие существенных взаимосвязей между степенью воспаления гастродуоденальной зоны, степенью обсемененности *H. pylori* и уровнем выраженности диспепсического синдрома.

Обсуждение. Высокий уровень инфицированности *H. pylori* и заболеваемости *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией среди больных среднего и, что особенно важно, пожилого возраста акцентируют внимание как на выявлении факторов риска, так и на использовании современных методов логистического регрессионного анализа для оценки вероятности возникновения данной патологии [9]. Безусловно, возникает необходимость изучения ассоциации и прогрессии воспалительных каскадов и сопутствующих им морфологических изменений в гастродуоденальной зоне у больных пожилого возраста.

Полученные нами результаты показали, что у 30,1 % больных наблюдаются атрофические преобразования слизистой оболочки желудка. Следует особо подчеркнуть, что атрофический гастрит, представляющий собой бессимптомно протекающее в течение многих лет заболевание, зачастую остается вовремя не распознанным. В информационном поле достаточно давно имеются сведения, указыва-

ющие, что параллельно тяжести атрофического гастрита повышается риск развития рака желудка, а вероятность развития рака желудка прямо пропорциональна степени атрофических изменений, выявляемых одновременно в антральном отделе и в теле желудка [10]. Исследование гастробиоптатов больных *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом продемонстрировало абсолютное уменьшение желез при атрофическом антрум-гастрите. Помимо этого, при атрофическом мультифокальном гастрите обнаружен ранее не описанный механизм атрофии, обозначенный как гиперпролиферативная метапластическая атрофия [11]. Крупномасштабное исследование по доказательству взаимосвязи атрофического гастрита и рака желудка включало когорту из 4655 здоровых лиц, которые наблюдались в течение 16 лет. Всем пациентам определяли пепсиногены и антитела к *H. pylori* в сыворотке крови. Авторы установили последовательность развития рака желудка: гастрит – атрофия – метаплазия – рак [12]. В другом исследовании было выявлено, что у пациентов с тяжелой атрофией риск развития рака желудка повышается в 18 раз [13]. Преобразования подобного рода у больных пожилого возраста опасны своей возможностью прогрессировать в аденокарциному. Он-

конастороженность среди данной категории больных, к великому сожалению, сохраняет актуальность в современной медицине.

Важность проведенного нами этапа эрадикационной терапии при достижении 88,7 % эффективности обусловлена не только уничтожением бактерии *H. pylori*. Необходимо учитывать, что инфекция *H. pylori* является ведущей причиной развития рака желудка [14, 15]. Известно, что хронический поверхностный гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*, способен прогрессировать в более тяжелые формы, включая атрофический гастрит, поэтому эрадикационная терапия должна включаться в алгоритмы ведения данной группы больных в качестве способа канцеропревенции [14, 16].

Убедительные доказательства важности эрадикационной терапии приведены в опубликованных материалах исследования, в котором пациентам с эндоскопической резекцией рака желудка ранней стадии выполняли эрадикацию с последующим мониторингом в разные временные интервалы [17]. Действие эрадикационной терапии направлено на оста-

новку прогрессирующего повреждения слизистой оболочки желудка, профилактику и лечение *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни, что в итоге способствует уменьшению риска развития гастроинтестинальных осложнений, связанных с терапией НПВП, и снижает риск развития рака желудка [18].

Выводы:

1. У 58,7 % больных пожилого возраста течение хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита характеризуется отсутствием диспепсического синдрома, что предопределяет бессимптомный характер заболевания и затрудняет его своевременную диагностику. У 30,1 % больных имеются атрофические преобразования слизистой оболочки желудка, что актуализирует проведение эрадикационной терапии как способа канцеропревенции.

2. Эффективность эрадикационной терапии при комплаентности со стороны больных пожилого возраста достигает 88,7 %. Эрадикация инфекции *H. pylori* способствует ремиссии заболевания и предотвращает прогрессирование атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки желудка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Dursun M., Yilmaz S., Yukselen V., Kilinc N., Canoruc F., Tuzcu A. Evaluation of optimal gastric mucosal biopsy site and number for identification of Helicobacter pylori, gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51 (60): 1732–1735.
2. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19: 37–43.
3. Xia H.H., Talley N.J. Apoptosis in gastric epithelium induced by Helicobacter pylori infection: Implications in gastric carcinogenesis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 16–26.
4. Morgan D.R., Crowe S.E. Helicobacter pylori infection. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia; 2015: 856–884.
5. Chen H.N., Wang Z., Li X., Zhou Z.G. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric. Cancer*. 2016; 19 (1): 166–175.
6. Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12: 177–186.
7. Wu J.Y., Liou J.M., Graham D.Y. Evidence-based recommendations for successful Helicobacter pylori treatment. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 8 (1): 21–28.
8. Rugge M., Fassan M., Pizzi M., Farinati F., Stumliolo G.C., Plebani M., Gracham D.Y. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (41): 4596–4601.
9. Шульгина Е.М., Караулова Л.В., Симонова Ж.Г. Оценка вероятности инфицированности Helicobacter pylori у больных с гастродуоденальной патологией в зависимости от факторов риска с использованием модели логит-регрессии. *Вятский медицинский вестник*. 2019; 3 (63): 50–57. DOI: 10.24411/2220-7880-2019-10012.

10. Takahashi S., Igarashi H., Masubuchi N., Ishiyama N., Saito S., Aoyagi T., Itoh T., Hirata I. Helicobacter pylori and the development of atrophic gastritis. *Nippon Rinsho*. 1993; 51 (12): 3231–3235.
11. Шиманская А.Г., Мозговой С.И., Назаров А.Н., Владимиров О.В., Кононов А.В. Атрофический гастрит как предрак: молекулярная биология и проблемы диагноза. Перспективы развития современной медицины. Вып. II. Воронеж; 2015: 139–141.
12. Yoshida T. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. *Int. J. Cancer*. 2014; 134 (6): 1445–1457.
13. Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional date. *Int. J. Cancer*. 1985; 35: 173–177.
14. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция Helicobacter pylori. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
15. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2013; 42 (2): 211–217.
16. Dinis-Ribeiro M., Areia M., Vries A.C., Marcos-Pinto R., Monteiro-Soares M., O'Connor A., Pereira C., Pimentel-Nunes P., Correia R., Ensari A., Dumonceau J.M., Machado J.C., Macedo G., Malfertheiner P., Matysiak-Budnik T., Megraud F., Miki K., O'Morain C., Peek R.M., Ponchon T., Ristimaki A., Rembacken B., Carneiro F., Kuipers E.J. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012; 44: 74–94.
17. Fukase K., Kato M., Kikuchi S., Inoue R., Uemura N., Okamoto S.H. Japan Gast Study Group Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 392–397.
18. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M., Shun C.T., Chiang H., Liu T.Y., Wu M.S., Lin J.T. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013; 62 (5): 676–682.

Поступила в редакцию 15.09.2020; принята 04.11.2020.

Авторский коллектив

Симонова Жанна Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России. 610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, 112; e-mail: simonova-kirov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9772-3867>.

Приходько Максим Николаевич – ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России. 610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, 112; e-mail: pm.150291@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4932-2054>

Шульгина Екатерина Михайловна – аспирант кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России. 610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, 112; e-mail: a1ice@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2059-390X>.

Образец цитирования

Симонова Ж.Г., Приходько М.Н., Шульгина Е.М. Хронический гастрит и пожилой возраст: есть ли проблема? Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 30–39. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-30-39.

CHRONIC GASTRITIS AND OLD AGE: A PROBLEM OR NOT?

Zh.G. Simonova, M.N. Prikhod'ko, E.M. Shul'gina

Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kirov, Russia

The objective of the paper is to study the clinical and functional characteristics of chronic H. pylori-associated gastritis in the elderly patients.

Materials and Methods. A group of elderly patients ($n=116$) (aged 69.5 ± 3.2) with chronic *H. pylori*-associated gastritis was formed during a prospective clinical study. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with biopsy. OLGA staging system was used for histological assessment. The dyspeptic index (DI) was used to measure dyspepsia. The patients were followed up for 48 weeks.

Results. Dyspepsia was found only in 41.3 % of patients, while 58.7 % of patients had asymptomatic disease progression. Atrophic changes in the gastric mucosa were found in 30.1 % of the trial subjects. The efficacy of the eradication therapy was 88.7 %. During the study, the endoscopic picture of the gastroduodenal zone improved. There was no progression of atrophic and metaplastic changes in the gastric mucosa. *Conclusion.* Thus, in elderly patients, chronic *H. pylori*-associated gastritis is often asymptomatic. Eradication of *H. pylori* infection promotes disease remission and prevents morphological changes in the gastric mucosa.

Keywords: chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis, dyspepsia, old age, eradication therapy.

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

References

1. Dursun M., Yilmaz S., Yukselen V., Kilinc N., Canoruc F., Tuzcu A. Evaluation of optimal gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori*, gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51 (60): 1732–1735.
2. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19: 37–43.
3. Xia H.H., Talley N.J. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: Implications in gastric carcinogenesis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 16–26.
4. Morgan D.R., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia; 2015: 856–884.
5. Chen H.N., Wang Z., Li X., Zhou Z.G. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016; 19 (1): 166–175.
6. Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12: 177–186.
7. Wu J.Y., Liou J.M., Graham D.Y. Evidence-based recommendations for successful *Helicobacter pylori* treatment. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 8 (1): 21–28.
8. Rugge M., Fassan M., Pizzi M., Farinati F., Stumiolo G.C., Plebani M., Gracham D.Y. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (41): 4596–4601.
9. Shul'gina E.M., Karaulova L.V., Simonova Zh.G. Otsenka veroyatnosti infitsirovannosti *Helicobacter pylori* u bol'nykh s gastroduodenal'noy patologiyey v zavisimosti ot faktorov riska s ispol'zovaniem modeli logit-regressii [Assessing probability of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastroduodenal pathology (GDP) in association with risk factors and using logit regression model]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2019; 3 (63): 50–57. DOI: 10.24411/2220-7880-2019-10012 (in Russian).
10. Takahashi S., Igarashi H., Masubuchi N., Ishiyama N., Saito S., Aoyagi T., Itoh T., Hirata I. *Helicobacter pylori* and the development of atrophic gastritis. *Nippon Rinsho*. 1993; 51 (12): 3231–3235.
11. Shimanskaya A.G., Mozgovoy S.I., Nazarov A.N., Vladimirova O.V., Kononov A.V. Atroficheskiy gastrit kak predrak: molekulyarnaya biologiya i problemy diagnoza [Atrophic gastritis as pre-cancer: Molecular biology and diagnostic problems]. *Perspektivy razvitiya sovremennoy meditsiny*. Part II. Voronezh; 2015: 139–141 (in Russian).
12. Yoshida T. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int. J. Cancer*. 2014; 134 (6): 1445–1457.
13. Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional date. *Int. J. Cancer*. 1985; 35: 173–177.
14. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. *Infektsiya Helicobacter pylori* [*Helicobacter pylori* infection]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
15. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2013; 42 (2): 211–217.

16. Dinis-Ribeiro M., Areia M., Vries A.C., Marcos-Pinto R., Monteiro-Soares M., O'Connor A., Pereira C., Pimentel-Nunes P., Correia R., Ensari A., Dumonceau J.M., Machado J.C., Macedo G., Malfertheiner P., Matysiak-Budnik T., Megraud F., Miki K., O'Morain C., Peek R.M., Ponchon T., Ristimaki A., Rembacken B., Carneiro F., Kuipers E.J. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012; 44: 74–94.
17. Fukase K., Kato M., Kikuchi S., Inoue R., Uemura N., Okamoto S.H. Japan Gast Study Group Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 392–397.
18. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M., Shun C.T., Chiang H., Liu T.Y., Wu M.S., Lin J.T. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013; 62 (5): 676–682.

Received 15 September 2020; accepted 04 November 2020.

Information about the authors

Simonova Zhanna Georgievna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chair of Hospital Therapy, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 610998, Russia, Kirov, K. Marks St., 112; e-mail: simonova-kirov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9772-3867>.

Prikhod'ko Maksim Nikolaevich, Teaching Assistant, Chair of Hospital Therapy, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 610998, Russia, Kirov, K. Marks St, 112; e-mail: pm.150291@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4932-2054>.

Shul'gina Ekaterina Mikhaylovna, Post-Graduate Student, Chair of Hospital Therapy, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 610998, Russia, Kirov, K. Marks St, 112; e-mail: alice@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2059-390X>.

For citation

Simonova Zh.G., Prikhod'ko M.N., Shul'gina E.M. Khronicheskiy gastrit i pozhiloy vozrast: est' li problema? [Chronic gastritis and old age: a problem or not?]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 4: 30–39. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-30-39 (in Russian).

УДК 616-092.12:618.14-006.36

DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-40-50

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ

Э.Ф. Хамидуллина, Л.Ю. Давидян, М.П. Маркевич

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Цель исследования – выделить клинические, гормональные и биохимические особенности первого триместра беременности у женщин с миомой матки.

Материалы и методы. Обследованы 182 беременные женщины, из которых основную группу составили 98 женщин с верифицированным диагнозом «миома матки», имевшим место до гестации, но не препятствующим наступлению беременности. Группу сравнения составили 84 женщины с физиологической беременностью, без анамнестических указаний на гинекологическую патологию. Проведена попытка выделить особенности течения гестационного процесса и изменения, происходящие в организме женщины с миомой матки, развивающиеся с началом беременности.

Результаты. При рассмотрении результатов биохимических и гормональных исследований было установлено, что средние показатели в группах укладывались в норму, однако имелись достоверные различия в значениях у женщин с физиологической беременностью и миомой матки. Дополнительно в комплекс обследований было включено исследование на гомоцистеин и метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR) с выявлением мутации A1298C (Gln429Ala).

Выводы. У беременных женщин с миомой матки в первом триместре наиболее часто встречаются такие состояния, как фолиевоедефицитная анемия легкой степени, кровотечения из половых путей, клинически отражающие угрозу прерывания беременности, и инфекции половых путей (преимущественно кандидозный вульвовагинит). Все перечисленные состояния сочетаются с такими нарушениями, как гипергомоцистеинемия, и, у части женщин, с субклиническими формами гипотиреоза. Выявленные изменения обуславливают необходимость проведения коррекции и профилактики дальнейших нарушений формирования фетоплацентарного комплекса.

Ключевые слова: миома матки, осложнения беременности, гомоцистеин.

Введение. Влияние гинекологической патологии на характер течения беременности, родов и послеродового периода достаточно широко обсуждается в литературе [1–3]. В последние годы возраст женщин с доброкачественными опухолями матки существенно снизился, при этом все больше женщин, имеющих миому матки, пытаются реализовать свою репродуктивную функцию [4, 5]. Несмотря на множественные исследования, патогенез заболевания изучен не до конца [6, 7]. Биохимические и гормональные изменения, происходящие в миометрии и организме женщины в целом, не препятствуя наступлению беременности, существенно влияют на формирование хориона и клиническое течение гестационного процесса, провоцируя такие осложнения, как дезадаптация материнского организма или невынашивание беременности [8–10].

Наименее изученными в современном акушерстве остаются особенности течения бе-

ременности и родов у женщин с доброкачественными опухолевыми заболеваниями матки, хотя число таких женщин в репродуктивном возрасте неуклонно увеличивается.

В связи с изложенным нами была проведена попытка выделить особенности течения гестационного процесса и изменения, происходящие в организме женщины с миомой матки в начале беременности.

Цель исследования. Определить клинические, гормональные и биохимические особенности первого триместра беременности у женщин с миомой матки.

Материалы и методы. Были обследованы 182 беременные женщины, из которых основную группу составили 98 женщин с верифицированным диагнозом «миома матки», имевшим место до гестации, но не препятствующим наступлению беременности. В группу сравнения вошли 84 женщины с физиологической беременностью, без анам-

нестических указаний на гинекологическую патологию. Женщины отбирались в группы по принципу «случай – контроль». Средний возраст беременных в основной группе составил $26,3 \pm 0,3$ года, в группе сравнения – $27,1 \pm 0,5$ года ($p > 0,005$).

Обследование проводилось на клинических базах ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» с 2015 по 2019 г.

Все женщины состояли на диспансерном учете по беременности и были обследованы в соответствии с действующим приказом Минздрава России от 1.11.2012 № 572 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Дополнительно в комплекс обследований было включено исследование на гомоцистеин и метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR) с выявлением мутации A1298C (Glu429Ala). Отметим, что женщины, вошедшие в группы, были полностью сопоставимы по возрасту и медико-социальным критериям, за исключением наличия опухоли матки.

Статистическая обработка полученных материалов осуществлялась с использованием стандартного программного пакета Statistica версии 6.0 (рус.) как наиболее адаптированного для обработки результатов, полученных при проведении медицинских исследований. Значимость различий полученных количественных результатов с нормальным распределением оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок, критическим уровнем значимости считалось значение $p < 0,05$. Для всех количественных данных, подлежащих сравнению по t-критерию Стьюдента, рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонение: $M (SD)$. Диаграммы были построены при помощи программы Excel.

Результаты и обсуждение. Результаты клинико-лабораторных исследований состояния здоровья женщин выделенных групп в первом триместре беременности указывали на то, что биохимические показатели по основным параметрам соответствовали физиологическим нормам и достоверные различия показателей между группами отсутствовали (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Биохимические и гормональные показатели периферической крови женщин в I триместре беременности (M (SD), M \pm m)
Biochemical and hormonal indicators of peripheral blood in women in the first trimester of pregnancy (M (SD), M \pm m)

Показатель периферической крови Indicator of peripheral blood	Группы женщин Groups of women		p
	Основная группа (n=98) Main group (n=98)	Группа сравнения (n=84) Comparison group (n=84)	
Билирубин прямой, мкмоль/л Direct bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	12,15 (1,73)	11,76 (1,82)	>0,05
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), Ед/л Aspartate aminotransferase (AST), Unit/L	19,18 (2,12)	21,83 (2,44)	>0,05
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л Alanine aminotransferase (ALT), Unit/L	21,22 (2,19)	18,70 (2,50)	>0,05
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) De Ritis Ratio (AST/ALT)	0,95 (0,2)	1,16 (0,3)	>0,05
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	4,26 (0,13)	4,31 (0,18)	>0,05
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	4,3 \pm 0,15	4,2 \pm 0,11	>0,05

Показатель периферической крови Indicator of peripheral blood	Группы женщин Groups of women		p
	Основная группа (n=98) Main group (n=98)	Группа сравнения (n=84) Comparison group (n=84)	
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	72,4 \pm 2,8	61,3 \pm 1,4	<0,001
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	3,8 \pm 0,23	4,20 \pm 0,11	>0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л Homocysteine, $\mu\text{mol/L}$	13,1 \pm 1,4	4,5 \pm 1,1	<0,001
(MTHFR) Выявление мутации С677Т (Ala222Val) С/С (нормальная ферментная активность) (MTHFR) С677Т (Ala222Val) С/С mutation (normal enzymatic activity)	84 85,7 (3,6)	82 97,6 (1,7)	<0,001
(MTHFR) Выявление мутации С677Т (Ala222Val) Т/Т (сниженная ферментная активность) (MTHFR) С677Т (Ala222Val) Т/Т mutation (reduced enzyme activity)	14 14,3 (3,6)	2 2,4 (1,7)	<0,001
β -ХГЧ, МЕ/мл β -hCG, IU/ml	58 200,5 (369,2)	57 990,4 (356,8)	>0,05
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/L	381,4 (7,2)	351,2 (5,1)	<0,001
ТТГ, мЕд/л TTG, mEd/l	4,1 (0,2)	2,1 (0,6)	<0,01
Т4св., пмоль/л T4sv., pmol/l	10,1 (0,2)	16,9 (0,3)	<0,001
Антитела к пероксидазе АТ ТПО, Ед/мл Peroxidase AT TPO antibodies, U/ml	46,2 (0,4)	12,8 (0,2)	<0,001

Примечание. Здесь и далее p – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах.

Note. Hereafter, p is an indicator of statistical significance in data in the compared groups.

Рассматривая полученные результаты исследования биохимических и гормональных показателей, мы установили, что средние показатели в группах укладывались в норму, однако имелись достоверные различия в значениях у женщин с физиологической беременностью и миомой матки. Так, в основной группе среднее содержание креатинина составило 72,4 (2,8) мкмоль/л, в группе сравнения – 61,3 (1,4) мкмоль/л ($p < 0,001$). Достоверно выше в основной группе женщин по сравнению с группой сравнения были показатели кортизола: 381,4 (7,2) и 351,2 (5,1) нмоль/л соответственно ($p < 0,001$). Отметим, что в основной группе беременных у 14,3 (3,6) % женщин выявлена мутация С677Т (Ala222Val) Т/Т, в то

время как в группе сравнения генетическое снижение ферментной активности было определено только у 2,4 (1,7) % пациенток ($p < 0,001$). Соответственно содержание гомоцистеина также было различным: в основной группе его среднее значение составило 13,1 (1,4) мкмоль/л, в группе сравнения этот показатель был почти в 3 раза ниже – 4,5 (1,1) мкмоль/л ($p < 0,001$).

Гормональные исследования показали достоверные различия между группами по показателям ТТГ, тироксина и Ат ТПО ($p < 0,001$).

С учетом полученных данных были проанализированы причины различий в показателях. Для этого в основной группе были ранжированы значения гомоцистеина, способные повлиять на средние значения биохимических

и гормональных показателей. Установлено, что 51,0 (5,1) % женщин имели легкую степень гипергомоцистеинемии (ГГЦ), при этом индивидуальные уровни гомоцистеина в крови у них колебались от 16 до 27 мкмоль/л. У оставшихся 48,9 (5,1) % беременных индивидуальные показатели находились в пре-

делах 3,1–5,0 мкмоль/л, что соответствует нормальным показателям при беременности (рис. 1).

Что касается группы сравнения, то показатели гомоцистеина у всех женщин находились в физиологических пределах и не превышали 6,0 мкмоль/л.

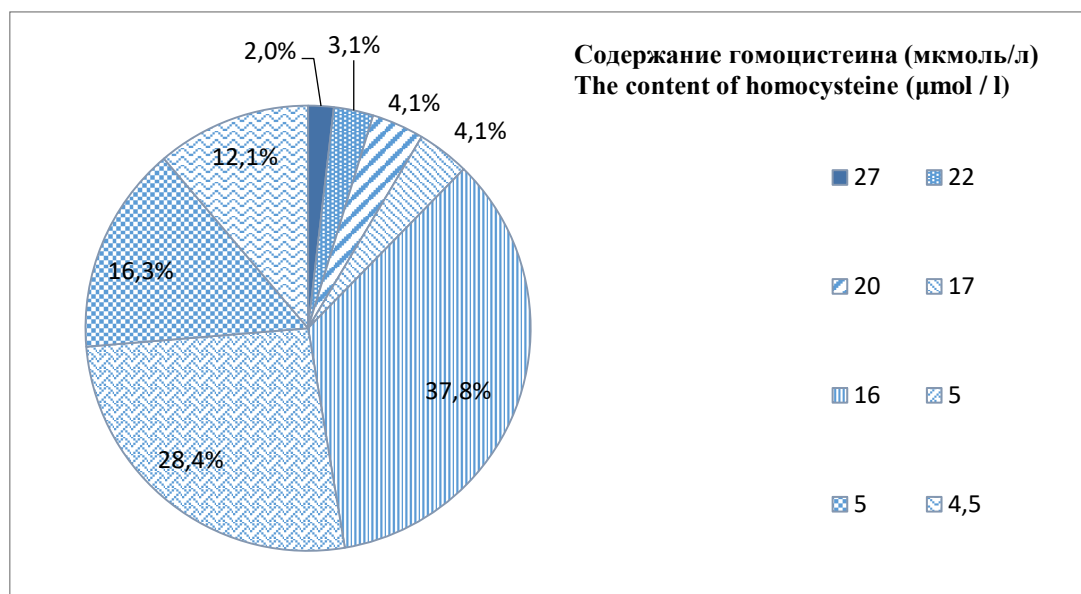


Рис. 1. Среднее содержание гомоцистеина у женщин основной группы

Fig. 1. The average amount of homocysteine in women of the main group

Изучение индивидуальных уровней тиреоидных гормонов также заслуживало внимания. Было установлено, что практически у всех пациенток с ГГЦ имел место субклинический гипотиреоз (по заключению эндокринолога): таких женщин в основной группе было 48,0 (5,1) %, в группе сравнения – только 2,4 (1,7) % ($p < 0,001$).

Отметим, что проведенными ранее исследованиями установлены определенные патогенетические связи между уровнем гомоцистеина и функцией щитовидной железы [11]. В настоящее время доказано, что гормоны щитовидной железы могут влиять на метаболизм гомоцистеина двумя путями. Во-первых, гормон щитовидной железы может воздействовать на активность печеночных ферментов, участвующих в реметилировании гомоцистеина, метионинсинтазы и метилентетрагидрофолатредуктазы [12, 13]. Во-вторых, низкий уровень гормонов щитовидной железы, веро-

ятно, снижает скорость клубочковой фильтрации, что приводит к увеличению уровней креатинина и гомоцистеина [14–16] даже у эутиреоидных субъектов с нормальными уровнями гормонов щитовидной железы и TSH; функция щитовидной железы может влиять на метаболизм гомоцистеина, что приводит к гипергомоцистеинемии. Все вышеизложенное в определенной мере подтверждает полученные нами результаты.

Далее нами были проанализированы показатели периферической крови у женщин выделенных групп (табл. 2).

Средние значения показателей периферической крови укладывались в физиологическую норму в обеих группах и не имели достоверных различий. Однако, учитывая различия биохимических показателей, полученные в подгруппе женщин с ГГЦ, мы также проанализировали показатели периферической крови в этой подгруппе (рис. 2).

Таблица 2
Table 2

**Показатели общего анализа крови женщин
в I триместре беременности (M (SD))**

**Indicators of a complete blood count in pregnant women
in the 1st trimester of pregnancy (M (SD))**

Показатель периферической крови Indicator of peripheral blood	Группы женщин Groups of women		p
	Основная группа (n=98) Main group (n=98)	Группа сравнения (n=84) Comparison group (n=84)	
Гемоглобин, г/л Haemoglobin, g/l	119,4 (1,5)	122,4 (1,7)	>0,05
Гематокрит, % Gematokrit, %	34,6 (1,8)	36,2 (0,3)	>0,05
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Red blood cells, $\times 10^{12}/l$	3,9 (0,2)	4,1 (0,4)	>0,05
Тромбоциты, $\times 10^{12}/л$ Thrombocytes, $\times 10^{12}/l$	210,5 (15,2)	216,5 (22,5)	>0,05
Лейкоциты, $\times 10^{12}/л$ White blood cells, $\times 10^{12}/l$	6,2 (0,4)	6,4 (0,5)	>0,05
Эозинофилы, % Eosinophils, %	2,1 (0,2)	2,2 (0,1)	>0,05
Палочкоядерные нейтрофилы, % Band neutrophils, %	3,6 (0,1)	3,2 (0,3)	>0,05
Базофилы, % Basophils, %	0,3 (0,1)	0,4 (0,2)	>0,05
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	51,6 (2,1)	49,8 (3,2)	>0,05
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	25,8 (1,4)	27,1 (2,1)	>0,05
Моноциты, % Monocytes, %	4,8 (0,7)	4,6 (0,5)	>0,05
Ретикулоциты, % Reticulocytes, %	0,3 (0,1)	0,6 (0,2)	>0,05
СОЭ, мм/ч ESR, mm/hour	22,4 (0,5)	19,8 (0,4)	<0,001

У беременных с ГГЦ в среднем наблюдалась анемия легкой степени (Hb 109,8 (2,1) г/л), снижение числа тромбоцитов ($190,7 \times 10^9/л$) и лейкоцитов ($5,9 \times 10^9/л$), а также умеренное повышение СОЭ (25,6 (0,4) мм/ч). Эти изменения могут свидетельствовать о фолиеводефи-

цитной анемии, являющейся клиническим проявлением ГГЦ.

Важную информацию о состоянии здоровья беременной женщины дает анализ гемостазиограммы, что особенно значимо на ранних сроках гестации (табл. 3).

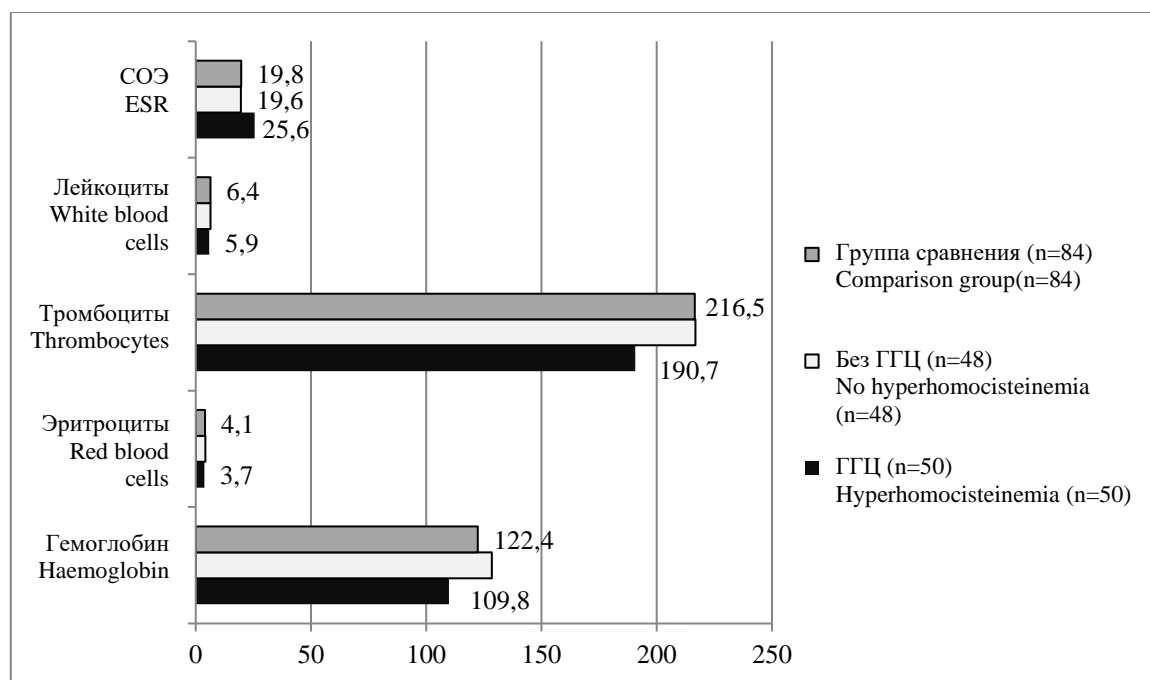


Рис. 2. Показатели общего анализа крови у женщин сравниваемых групп

Fig. 2. Indicators of a complete blood count in women of the compared groups

Таблица 3

Table 3

Показатели гемостаза женщин в I триместре беременности (M (SD))

Hemostatic profile in women of the compared groups (M (SD))

Показатель периферической крови Indicator of peripheral blood	Группы женщин Groups of women		p
	Основная группа (n=98) Main group (n=98)	Группа сравнения (n=84) Comparison group (n=84)	
АЧТВ, с APTT, sec	19,4 (0,3)	18,9 (0,4)	>0,05
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	3,7 (0,2)	3,9 (0,3)	>0,05
Антитромбин III, % Antithrombin III, %	95,4 (2,5)	92,8 (3,1)	>0,05
Протромбиновый индекс по Квику, % Prothrombin Quick Index, %	105,4 (3,2)	106,7 (4,1)	>0,05
Д-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	233,6 (3,4)	241,3 (5,2)	>0,05

Показатели гемостазиограммы в сравниваемых группах не имели достоверных различий и находились в пределах физиологической нормы беременных.

Анализ осложнений первого триместра беременности выявил различия в сравниваемых группах (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

Осложнения I триместра беременности (абс. число, М (SD))

Complications of the first trimester of pregnancy (abs. number, M (SD))

Осложнение беременности Pregnancy complication	Шифр по МКБ-10 ICD-X Code	Группы беременных Groups of pregnant women		p
		Основная группа (n=98) Main group (n=98)	Группа сравнения (n=84) Comparison group (n=84)	
Анемия беременных: Anemia in pregnancy:	O 99.0	50 51,0 (5,1)	2 2,3 (1,7)	<0,001
легкой степени mild		50 51,0 (5,1)	2 2,3 (1,7)	<0,001
Кровотечения в ранние сроки беременности Bleeding in early pregnancy	O 20.0	57 58,1 (5,0)	1 1,2 (1,2)	<0,001
Рвота беременных легкая или умеренная Mild to moderate vomiting in pregnancy	O 21.0	68 69,4 (4,7)	12 14,3 (3,8)	<0,001
Инфекции половых путей при беременности (кандидозный вульвовагинит) Genital tract infections during pregnancy (candidiasis vulvovaginitis)	O 23.5	72 73,5 (4,5)	7 8,3 (3,0)	<0,001
Отсутствие осложнений No complications	O 80	24 24,4 (4,3)	72 85,7 (3,8)	<0,001
Итого Total		1,82 (0,2)	0,26 (0,1)	<0,001

Анализ осложнений беременности свидетельствовал о том, что у половины женщин (50 чел.) основной группы имела место анемия легкой степени, в группе сравнения таких пациенток было только 2 ($p < 0,001$). У 58,1 (5,0) % женщин с миомой матки в первом триместре наблюдалось маточное кровотечение, связанное с угрозой прерывания беременности и частичной отслойкой плодного яйца (подтвержденной ультразвуковыми исследованиями – констатация ретрохориальной гематомы), по поводу чего все женщины получали сохраняющую терапию в условиях стационара. В группе сравнения кровотечение из половых путей регистрировалось у 1,2 (1,2) % женщин, было связано с децидуальным полипом и не являлось клиническим проявлением угрозы прерывания беременности.

Ранний токсикоз легкой степени был диагностирован у 69,4 (4,7) % пациенток основной группы и только у 14,3 (3,8) % женщин с физиологическим течением беременности. Кроме того, у 73,5 (4,5) % беременных основной группы и у 8,3 (3,0) % женщин группы сравнения был выявлен кандидозный вульвовагинит и проведено его лечение. Следует отметить, что у 85,7 (3,8) % женщин группы сравнения вообще никаких осложнений первого триместра беременности выявлено не было, тогда как в основной группе таких пациенток было всего 24,4 (4,3) %.

Заключение. Таким образом, у женщин с доброкачественными опухолями матки в первом триместре беременности наиболее часто встречаются такие состояния, как фоли-

еведефицитная анемия легкой степени, кровотечения из половых путей, клинически отражающие угрозу прерывания беременности, и инфекции половых путей (преимущественно кандидозный вульвовагинит). Все перечисленные состояния сочетаются с такими нару-

шениями, как ГГЦ, и, у части женщин, с субклиническими формами гипотиреоза. Выявленные отклонения обуславливают необходимость проведения коррекции и профилактики дальнейших нарушений формирования фетоплацентарного комплекса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н., Леонов С.А., Мухина Т.В., Огрызко Е.В., Харьковская Т.Л., Чумарина В.Ж., Шубочкина Е.М. *Здравоохранение в России*. 2015. М.: Росстат; 2015. 174.
2. Стрижаков А.Н., Мирющенко М.М., Игнатко И.В., Попова Н.Г., Флорова В.С., Кузнецов А.С. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска. *Акушерство и гинекология*. 2017; 7: 34–44. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.34-44>.
3. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика тяжелых форм плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология*. 2012; 1: 35–42. URL: http://www.ssmj.ru/system/files/201101_052-059.pdf (дата обращения: 3.03.2020).
4. Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В., Петракова С.А. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008; 6: 45–51. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13333253> (дата обращения: 3.03.2020).
5. Baird D.D., Dunson D.B. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology*. 2003; 14: 247–250.
6. Щукина Н.А., Шеина Е.Н., Барнинова И.В. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014; 14 (5): 28–31. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/5/031726-6122201456> (дата обращения: 3.03.2020).
7. Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А., Шеина Е.Н. Тактика ведения пациенток с миомой матки от раннего репродуктивного до постменопаузального возраста. *РМЖ. Мать и дитя*. 2015; 1: 3. URL: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Taktika_vedeniya_pacientok_s_miomoy_matki_ot_rannego_reproduktivnogo_do_postmenopauzalnogo_vozrasta/ (дата обращения: 3.03.2020).
8. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кутузова О.А., Приходько А.В., Фролова Н.А., Рябова С.А. Клинико-патогенетические варианты дезадаптации беременных на ранних сроках гестации. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (1): 5–13. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013.
9. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Ильясова Н.А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2008; 3: 15–22. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11572554> (дата обращения: 3.03.2020).
10. Кузьмин В.Н., Краснова Е.И., Баркович О.А., Дора С.В., Иванов В.И., Есипович И.Д., Зверев Д.А. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства. *Лечащий врач*. 2011; 3: 50–54. URL: <https://www.lvrach.ru/2011/03/15435149> (дата обращения: 3.03.2020).
11. Волкова А.П. Уровень гомоцистеина плазмы крови у больных ишемической болезнью сердца и функциональное состояние щитовидной железы. *Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова*. 2010; XVII (1): 45–49.
12. Nair S.P.P., Viswanathan G., Noronha J.M. Folate-mediated inclusion of the histidine ring-2-carbon in nucleic acids: the effect of thyroid hormone. *Metabolism: clinical and experimental*. 1996; 43 (12): 1575–1578.
13. Ayav A.J., Alberto M., Barbe F. Defective remethylation of homocysteine is associated with a decrease in the synthesis of B2 coenzymes in thyroidectomized rats – amino. *Acids*. 2005; 28 (1): 37–43.
14. Dikman M.J.M., van der Put N.M., Blom H.J., Tijssen J.G.P., Wiersinga W.M. Determinants of plasma homocysteine changes in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clinical endocrinology*. 2001; 54 (2): 197–204.
15. Lien E.A., Nedrebo B.G., Varhaug J.E., Nygård O., Aakvaag A., Ueland P.M. Plasma levels of total homocysteine in short-term iatrogenic hypothyroidism. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000; 85 (3): 1049–1053.

16. Nedrebo B.G., Nygård O., Ueland P.M., Lien E.A. Total plasma homocysteine in Hyper- and hypothyroid patients before and during 12 months of treatment. *Clinical chemistry*. 2001; 47 (9): 1738–1741.

Поступила в редакцию 09.08.2020; принята 15.10.2020.

Авторский коллектив

Хамидуллина Эльмира Фирдинатовна – аспирант кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Khamidullina2012@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2461-8468>.

Давидян Лиана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dliana2009@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

Маркевич Мария Петровна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: marina.mp@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3721-628>.

Образец цитирования

Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю., Маркевич М.П. Особенности течения первого триместра беременности у женщин с миомой матки. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 40–50. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-40-50.

CHARACTERISTICS OF THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY IN WOMEN WITH UTERINE FIBROIDS

E.F. Khamidullina, L.Yu. Davidyan, M.P. Markevich

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The aim of the study is to highlight clinical, hormonal and biochemical characteristics of the first trimester of pregnancy in women with uterine fibroids.

Materials and Methods. The study involved 182 pregnant women, including 98 women (main group) with verified uterine fibroids, which appeared before gestation, but did not prevent pregnancy. The comparison group consisted of 84 women with physiological pregnancy, without any anamnestic indications of gynecological pathology. The authors attempted to highlight the characteristics of the gestational process and the changes occurring in women with uterine fibroids developing with pregnancy.

Results. When considering the results of biochemical and hormonal studies, it was found out that the mean values in both groups were within the norm. However, there were significant differences in women with physiological pregnancy and uterine fibroids. Additional medical examination included a study for homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) with A1298C (Glu429Ala) mutation detection.

Conclusion. In the first trimester, pregnant women with uterine fibroids often had mild folate deficiency anemia, genital bleedings, which clinically reflected threatened miscarriage, and genital tract infections (mainly vulvovaginal candidiasis). All of above-mentioned states were combined with such disorders as hyperhomocysteinemia, and, in some women, with subclinical forms of hypothyroidism. The revealed changes necessitate correction and prevention of further disturbances in the formation of a fetoplacental complex.

Keywords: *uterine fibroids, pregnancy complications, homocysteine.*

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

References

1. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M., Kirillova G.N., Leonov S.A., Mukhina T.V., Ogryzko E.V., Khar'kova T.L., Chumarina V.Zh., Shubochkina E.M. *Zdravookhranenie v Rossii* [Healthcare in Russia]. 2015. Moscow: Rosstat; 2015. 174 (in Russian).
2. Strizhakov A.N., Miryushchenko M.M., Ignatko I.V., Popova N.G., Florova V.S., Kuznetsov A.S. Prognozirovanie sindroma zaderzhki rosta ploda u beremennykh vysokogo riska [Prediction of fetal growth retardation syndrome in high-risk pregnant women]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 7: 34–44. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.34-44> (in Russian).
3. Tezиков Yu.V., Lipatov I.S. Prognozirovanie i diagnostika tyazhelykh form platsentarnoy nedostatocchnosti [Prediction and diagnosis of severe forms of placental insufficiency]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 1: 35–42. Available at: http://www.ssmj.ru/system/files/201101_052-059.pdf (Accessed: 3.03.2020) (in Russian).
4. Buyanova S.N., Mgeliashvili M.V., Petrakova S.A. Sovremennye predstavleniya ob etiologii, patogeneze i morfogeneze miomy matki [Modern ideas on etiology, pathogenesis and morphogenesis of uterine fibroids]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2008; 6: 45–51. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13333253> (Accessed: 3.03.2020) (in Russian).
5. Baird D.D., Dunson D.B. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology*. 2003; 14: 247–250.
6. Shchukina N.A., Sheina E.N., Barinova I.V. Kliniko-morfologicheskie osobennosti miomy matki u molodykh zhenshchin [Clinical and morphological characteristics of uterine fibroids in young women]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014; 14 (5): 28–31. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/5/031726-6122201456> (Accessed: 3.03.2020) (in Russian).
7. Buyanova S.N., Yudina N.V., Gukasyan S.A., Sheina E.N. Taktika vedeniya patsientok s miomoy matki ot rannego reproduktivnogo do postmenopauzal'nogo vozrasta [Management for patients with uterine fibroids from early reproductive to postmenopausal age]. *RMZh. Mat' i ditya*. 2015; 1: 3. Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Taktika_vedeniya_pacientok_s_miomoy_matki_ot_rannego_reproduktivnogo_do_postmenopauzal'nogo_vozrasta/ (Accessed: 3.03.2020) (in Russian).
8. Lipatov I.S., Tezиков Yu.V., Kutuzova O.A., Prikhod'ko A.V., Frolova N.A., Ryabova S.A. Kliniko-patogeneticheskie varianty dezadaptatsii beremennykh na rannikh srokakh gestatsii [Clinical and pathogenetic variants of maladaptation of pregnant women in early gestation]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2017; 11 (1): 5–13. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013 (in Russian).
9. Burlev V.A., Zaydieva Z.S., Il'yasova N.A. Regulyatsiya angiogeneza gestatsionnogo perioda (obzor literatury) [Regulation of angiogenesis during gestational period (literature review)]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2008; 3: 15–22. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11572554> (Accessed: 3.03.2020) (in Russian).
10. Kuz'min V.N., Krasnova E.I., Barkovich O.A., Dora S.V., Ivanov V.I., Esipovich I.D., Zverev D.A. Fetoplatsentarnaya nedostatocchnost': problema sovremennogo akusherstva [Placental insufficiency: Topical obstetrical challenge]. *Lechashchiy vrach*. 2011; 3: 50–54. Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/03/15435149> (Accessed: 3.03.2020) (in Russian).
11. Volkova A.R. Uroven' gomotsisteina plazmy krovi u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa i funktsional'noe sostoyanie shchitovidnoy zhelezy [Plasma homocysteine level in patients with coronary heart disease and thyroid gland functional status]. *Uchenye zapiski SPbGMU im. I.P. Pavlova*. 2010; KhVII (1): 45–49 (in Russian).
12. Nair S.P.P., Viswanathan G., Noronha J.M. Folate-mediated inclusion of the histidine ring-2-carbon in nucleic acids: the effect of thyroid hormone. *Metabolism: clinical and experimental*. 1996; 43 (12): 1575–1578.
13. Ayav A.J., Alberto M., Barbe F. Defective remethylation of homocysteine is associated with a decrease in the synthesis of B2 coenzymes in thyroidectomized rats – amino. *Acids*. 2005; 28 (1): 37–43.
14. Dikman M.J.M., van der Put N.M., Blom H.J., Tijssen J.G.P., Wiersinga W.M. Determinants of plasma homocysteine changes in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clinical endocrinology*. 2001; 54 (2): 197–204.
15. Lien E.A., Nedrebo B.G., Varhaug J.E., Nygård O., Aakvaag A., Ueland P.M. Plasma levels of total homocysteine in short-term iatrogenic hypothyroidism. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000; 85 (3): 1049–1053.

16. Nedrebo B.G., Nygård O., Ueland P.M., Lien E.A. Total plasma homocysteine in Hyper- and hypothyroid patients before and during 12 months of treatment. *Clinical chemistry*. 2001; 47 (9): 1738–1741.

Received 09 August 2020; accepted 15 October 2020.

Information about the authors

Khamidullina El'mira Firdinatovna, Postgraduate Student, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Khamidullina2012@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2461-8468>.

Davidyan Liana Yur'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dliana2009@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

Markevich Mariya Petrovna, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Chair of General and Clinical Pharmacology with a Course in Microbiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: marina.mp@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3721-628>.

For citation

Khamidullina E.F., Davidyan L.Yu., Markevich M.P. Osobennosti techeniya pervogo trimestra beremennosti u zhenshchin s miomoy matki [Characteristics of the first trimester of pregnancy in women with uterine fibroids]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2020; 4: 40–50. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-40-50 (in Russian).

УДК 616.12-008.3-073.96

DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-51-60

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ НЕГОМОГЕННОСТЬ МИОКАРДА У АЛКОГОЛЬЗАВИСИМЫХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

В.И. Рузов, П.В. Белогубов, А.А. Бутов, В.Г. Бурмистрова,
Р.Р. Шарафутдинова, К.Н. Белогубова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Цель – изучить связь сывороточной концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста с электрической негомогенностью миокарда у алкогользависимых пациентов молодого возраста. *Материалы и методы.* Обследовано 60 пациентов: 30 мужчин (средний возраст – $37,23 \pm 4,38$ года) и 30 женщин ($35,97 \pm 4,60$ года), у которых на момент поступления в стационар была диагностирована острая интоксикация алкоголем и синдром алкогольной зависимости второй стадии. Контрольную группу составили здоровые лица: 15 мужчин ($34,20 \pm 6,33$ года) и 15 женщин ($32,86 \pm 6,88$ года). Оценка дисперсии интервала Q-Td проводилась на аппарате ЭКГ высокого разрешения «Поли-Спектр 8/EX» (Россия) в 12 стандартных отведениях. Концентрация этанола в крови определялась хроматографом Agilent 6850 (США). Сывороточная концентрация фактора сосудисто-эндотелиального роста (VEGF) оценивалась в сыворотке крови набором реактивов «Вектор-Бест» (Россия) на иммуноферментном анализаторе Hospitex diagnostics Plate Screen (Италия).

Результаты. В период острой алкогольной интоксикации гендерные различия характеризовались большей частотой встречаемости показателя $Q-Td > 50$ мс у мужчин по сравнению с женщинами. Динамика изменений частоты патологической дисперсии Q-Td в абстинентный период была односторонней и характеризовалась ее увеличением у мужчин и женщин с некоторым преобладанием среди мужчин. Значения показателей электрической негомогенности миокарда как в острый, так и в абстинентный периоды были выше у мужчин. Выявлены достоверные различия по электрофизиологическим параметрам сердца и сывороточной концентрации VEGF между исследуемыми пациентами и контрольной группой в сторону возрастания их у алкогользависимых лиц. Абстинентный период сопровождался негативной динамикой в виде увеличения дисперсии интервала Q-Td у мужчин и женщин. При этом выраженность изменений была достоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами.

Выводы. Максимальное алкогольиндуцированное повышение концентрации VEGF наблюдается в период острой интоксикации. Повышение сывороточной концентрации VEGF сопряжено с электрической негомогенностью миокарда.

Ключевые слова: VEGF, дисперсия интервала QT-d, интервал QT, интервал QTc, алкогольная зависимость.

Введение. Интенсивное изучение клеточных и молекулярных механизмов физиологического и патологического ангиогенеза позволило определить немаловажную и неоднозначную роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [1–7]. Установлено, что физиологические функции VEGF определяются его уровнем в крови, при этом низкие уровни обладают защитными свойствами [3, 8], а повышенные наблюдаются при таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как атеросклероз [9–11], сердечная недостаточность [12, 13] и артериальная гипертензия [14, 15]. В ряде ис-

следований выявлена корреляция плазменного содержания VEGF с количеством тромбоцитов, являющихся основным источником фактора роста в циркулирующей крови [10]. Содержание VEGF в тканях здорового организма варьирует, по данным ряда авторов, от 10 до 246 пг/мл, причем у курящих мужчин содержание VEGF выше, чем у некурящих [16]. В то же время другие исследователи отмечают более высокий уровень VEGF у женщин, что связывают с гормональным фоном [15]. Выявлена высокая корреляция максимального уровня сывороточного VEGF с максималь-

ными значениями креатининфосфокиназы [17]. Двойственный характер действия VEGF при патологии сердечно-сосудистой системы выражается в виде сосудистой протекции через механизм стимуляции NO и PGJ2; с другой стороны, индукция неоваскуляризации атеросклеротической бляшки приводит к ее нестабильности [3, 8]. По мнению ряда исследователей, при оценке действия VEGF необходимо учитывать также факторы, определяющие направленность действия: возраст, сердечно-сосудистый риск, инфекционные заболевания, метаболические нарушения [5, 18, 19].

Известно, что в здоровом организме существует баланс между активаторами и ингибиторами роста новых кровеносных сосудов [5]. Следует отметить, что VEGF оказывает сильное влияние на проницаемость сосудов, увеличивает выход из сосудов плазменных белков, что не может не отражаться на структуре тканей сердца [20]. По мнению некоторых исследователей [6], фактор роста эндотелия сосудов участвует в структурно-функциональных изменениях миокарда, обладая высокой экспрессией в кардиомиоцитах и миофибробластах [21–26], играя важную роль в процессах гипертрофии миокарда.

Показано значение VEGF в качестве лабораторного критерия прогноза при ряде сердечно-сосудистых заболеваний [23]. По мнению отдельных авторов, VEGF может оказывать влияние на формирование структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, что, по нашему мнению, не может не отражаться на электрической активности миокарда [27]. Известно, что неомогенность процессов реполяризации желудочков связана с нарушением АТФ-чувствительности калиевых каналов в кардиомиоцитах, которые обуславливают повышение дисперсии реполяризации, чего не наблюдается у здоровых лиц [28].

Цель исследования. Изучить связь сывороточной концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста с электрической неомогенностью миокарда у алкогользависимых пациентов молодого возраста.

Материалы и методы. В данное проспективное исследование вошли 60 пациентов, поступивших на стационарное лечение в

ГУЗ «Ульяновская областная клиническая наркологическая больница», с диагностированной на момент поступления острой интоксикацией алкоголем и синдромом алкогольной зависимости второй стадии. Спустя день, при отсутствии этанола в крови, у пациентов был диагностирован абстинентный синдром, вызванный употреблением алкоголя. Все диагнозы выставлялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Пациентов выбирали со схожими диагнозами и клиническими симптомами, отсутствием кардиальной патологии, равной возрастной категорией методом случайной выборки. Перед проведением обследования все пациенты давали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство, заполняли согласие на обработку персональных данных. Проведение данного исследования одобрено этической комиссией ГУЗ «Ульяновская областная клиническая наркологическая больница».

Среди пациентов было 30 мужчин и 30 женщин, средний возраст которых составлял соответственно $37,23 \pm 4,38$ и $35,97 \pm 4,60$ года. Длительность запойного пьянства у мужчин и женщин была примерно одинаковой и составляла $11 \pm 4,6$ и $10 \pm 5,7$ года соответственно. Продолжительность алкогольного эксцесса до поступления в стационар – $24,5 \pm 23,6$ дня у мужчин и $21,2 \pm 22,8$ дня у женщин. В контрольную группу вошли здоровые лица: 15 мужчин в возрасте $34,2 \pm 6,33$ года и 15 женщин в возрасте $32,86 \pm 6,88$ года.

Всем пациентам проводилось общеклиническое и электрокардиографическое исследование. Оценка замедленной фрагментированной активности миокарда и дисперсии интервала QT осуществлялась на аппарате ЭКГ высокого разрешения «Поли-Спектр 8/EX» (Россия) в автоматическом режиме в 12 стандартных отведениях. За патологические параметры дисперсии QT принимались значения более 50 мс, интервала QT – более 430 мс для мужчин и 450 мс для женщин [4, 29–32]. Наличие поздних потенциалов желудочков регистрировалось не менее чем по двум положительным параметрам из трёх: TotQRS > 114 мс, RMS40 < 20 мкВ, LAS40 > 38 мс. Концентрация этанола в крови определялась хромографом Agilent 6850 (США).

Критериями исключения из обследования являлись возраст старше 44 лет, наличие сердечно-сосудистой патологии (что подтверждалось объективными физикальными и инструментальными данными, кардиальными жалобами пациентов), нарушений ритма сердца. Также у пациентов отсутствовала кардиальная коморбидная патология при наличии некардиальной, такой как хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический гастрит и хроническая венозная недостаточность вследствие варикозной болезни нижних конечностей.

В момент поступления оценивалось клиническое состояние пациентов, при этом острая алкогольная интоксикация характеризовалась следующими признаками: запах алкоголя изо рта, изменённое поведение (расторженность, отсутствие дистанции, в ряде случаев – агрессивность), дискоординация движений (шаткость походки, сложности при выполнении движений, требующих точности), снижение критики, покраснение лица (либо бледность кожных покровов), лабильность настроения, нарушение внимания.

Сывороточная концентрация фактора сосудисто-эндотелиального роста оценивалась в сыворотке крови набором реактивов «Вектор-Бест» (Россия) (чувствительность 10 пг/мл, диапазон измерений 0–2000 пг/мл) на иммуноферментном анализаторе Hospitex diagnostics Plate Screen (Италия).

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 10,0. Для сравнения показателей в группе мужчин и женщин применялись следующие методы: U-критерий Манна–Уитни для независимых групп, Wilcoxon Matched Pairs Test для зависимых в случаях, если вид распределений количественных признаков не анализировался или был отличен от нормального. Различия между сравниваемыми показателями считали достоверным при уровне статистической значимости $p < 0,05$. При сравнении в процентах статистическая значимость определялась с помощью Z-критерия. Проверка на независимость выборки осуществлялась с помощью рангового критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение. При оценке выраженности и частоты негомогенности про-

цессов реполяризации в период острой алкогольной интоксикации были выявлены гендерные различия, которые характеризовались большей частотой встречаемости $Q-Td > 50$ мс у мужчин (50 % случаев) по сравнению с женщинами (37 % случаев), $p < 0,05$. Динамика изменений частоты патологической дисперсии $Q-Td$ в абстинентный период была однопольной и характеризовалась ее увеличением у мужчин и женщин с некоторым преобладанием среди мужчин (на 20 % больше).

Параметры электрической негомогенности миокарда (дисперсия интервала $Q-Td$ более 50 мс) имели большие значения у мужчин как в острый, так и абстинентный периоды (табл. 1). Выявлены достоверные различия по электрофизиологическим параметрам сердца и сывороточной концентрации VEGF между обследуемыми пациентами основной и контрольной групп в сторону возрастания их у алкогользависимых лиц.

Достоверные различия между пациентами контрольной группы нами найдены не были (табл. 1). Полученные данные по уровню VEGF у алкогользависимых лиц говорят о неизученности и противоречивости диагностической значимости, что не позволило представить более обширную информацию и подтверждает актуальность выбранной темы исследования. Абстинентный период сопровождался негативной динамикой в виде увеличения дисперсии интервала $Q-Td$ у мужчин и женщин. При этом выраженность изменений была достоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами. В ходе исследования не выявлено увеличения длительности скорректированного интервала QTc в динамике; обращает на себя внимание некоторое его уменьшение у мужчин (в среднем на 10 мс) по сравнению с острым периодом. Отсутствие динамики на фоне высоких значений дисперсии $Q-Td$ свидетельствует о сохранении нарушений процессов реполяризации в абстинентном периоде у пациентов обследуемых групп. Одним из возможных механизмов, обеспечивающих дальнейший рост числа пациентов с электрической негомогенностью миокарда в абстинентный период, является развивающаяся в этот период локальная экстрацеллюлярная гипокальцие-

мия и гипокалиемия. Сниженные значения калия и кальция обуславливают электролитно-метаболическую гетерогенность кардиомио-

цитов [33], которая возникает под воздействием алкоголя и продуктов его метаболизма в период острой интоксикации и абстиненции.

Таблица 1

Table 1

Выраженность электрической негетерогенности миокарда и VEGF (M±SD)

Expression of electrical myocardial inhomogeneity and VEGF (M±SD)

Параметр Parameter	Основная группа (n=60) Main group				Контрольная группа (n=30) Control Group (n=30)	
	Острый период Acute period		Абстинентный период Withdrawal period		Женщины Females (n=15)	Мужчины Males (n=15)
	Женщины Females (n=30)	Мужчины Males (n=30)	Женщины Females (n=30)	Мужчины Males (n=30)		
Q-Td, мс Q-Td, ms	46,9±25,66 (1)	60,8 ±30,05 (2), (3)	59,67±37,37 (3)	69,23±32,80 (3)	43,53±13,76	40,8±14,73
Q-Tcd, мс Q-Tcd, ms	59,1±33,95 (1), (3)	76,93±35,99 (2), (3)	71,93±44,36 (2), (3)	77,30±41,79 (3)	48,73±17,93	44,86±17,44
Q-Tcdn, у.е. Q-Tcdn, c.u.	17,37±9,85	22,3±10,37 (2), (3)	20,87±12,87	27,67±19,16 (3)	14,2±4,57	13±5,04
QT, мс QT, ms	376±39,00 (1)	376,07±33,17	393,50±35,43	400,97±41,23 (1)	379,2±34,17	377±27,71
QTc, мс QTc, ms	458,93±38,99 (3)	477,23±33,39 (2), (3)	463,63±47,03 (3)	467,80±39,32 (3)	422,53±25,01	418,53±17,67
VEGF, пг/мл VEGF, pg/ml	241,07±101,96 (1), (3)	274,25±162,98 (3)	196,39±108,11 (3)	243,20±131,29 (3)	107,20±72,17	132,07±54,05
VEGF, пг/мл, с Q-td<50 мс VEGF, pg/ml, Q-td<50 ms	254,3608±107,06 (n=19)	272,0254±111,20 (n=15)	221,0549±119,34 (n=15)	209,7808±108,54 (n=9)	-	-
VEGF, пг/мл, с Q-td>50 мс VEGF, pg/ml, Q-td>50 ms	218,1234±92,73 (n=11)	276,4683±206,51 (4) (n=15)	171,7188±93,06 (4) (n=15)	257,5272±139,86 (4) (n=21)	-	-

Примечание. Q-Td – дисперсия интервала QT; Q-Tcd – дисперсия скорректированного интервала QTc; Q-Tcdn – нормализованная дисперсия интервала Q-Tc; QT – интервал QT; QTc – скорректированный интервал QT; 1 – достоверные различия показателей в острый и абстинентный периоды у лиц одного пола; 2 – достоверные различия показателей в острый и абстинентный периоды у мужчин и женщин; 3 – достоверные различия показателей у алкогользависимых лиц и контрольной группы; 4/5 – достоверные различия параметров VEGF с Q-td более/менее 50 мс.

Note. Q-Td – QT interval variance; Q-Tcd – variance of corrected QTc interval; Q-Tcdn – normalized variance of Q-Tcd interval; QT – QT interval; QTc – corrected QT interval; 1 – the differences are significant in acute and withdrawal periods for patients of the same sex; 2 – the differences are significant in acute and withdrawal periods for both males and females; 3 – the differences are significant for control group and alcohol-addicted persons; 4/5 – the differences are significant for VEGF parameters with Q-td more/less than 50 ms.

Таким образом, проведенные исследования электрофизиологических свойств миокарда у алкогользависимых лиц молодого воз-

раста без манифестной кардиальной патологии выявили нарушения процессов реполяризации. На фоне гендерных различий электро-

физиологические нарушения проявлялись в частоте и динамике изменений у алкогользависимых пациентов молодого возраста.

Выявленные у 43 % пациентов патологические величины дисперсии интервала Q-Td (более 50 мс) во всех группах обследуемых в остром периоде алкогольной интоксикации с последующим ростом числа пациентов в абстинентный период подтверждают данные литературы, согласно которым наиболее высокая аритмогенная активность миокарда наблюдается именно в период абстиненции [28, 34–36]. При этом изменения на стандартной ЭКГ характеризовались преимущественно предсердной и желудочковой экстрасистолией и не имели гендерных различий. Имеющиеся в литературе сведения о кардиопротективном эффекте малых доз этанола [37–39] не нашли своего подтверждения в нашем исследовании по отношению к электрической негомогенности миокарда, что, очевидно, объясняется относительно небольшой концентрацией этанола

в крови у женщин ($1,5 \pm 0,74$ %) и мужчин ($1,58 \pm 0,67$ %).

В нашем исследовании средние показатели Q-Td не согласуются с результатами исследований ряда авторов, утверждающих, что величина дисперсии интервала Q-Td для здоровых мужчин составляет 90 мс, а для женщин – 80 мс [40]. В контрольной группе регистрировались меньшие показатели дисперсии Q-Td как у мужчин, так и у женщин, в отличие от данных других авторов, что, возможно, связано с использованием различного оборудования для регистрации электрокардиограммы и свидетельствует о необходимости учитывать возрастные особенности при выборе пограничных значений Q-Td [40].

Выводы:

1. Максимальное алкогольиндуцированное повышение концентрации VEGF наблюдается в период острой интоксикации.
2. Повышение сывороточной концентрации VEGF сопряжено с электрической негомогенностью миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Писаржевский С.А. Проницаемость эндотелия и атеросклероз. Кардиология. 2005; 12: 27–42.
2. Moreno P.R., Purushothaman R., Fuster V. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implication for plaque vulnerability. Circulation. 2004; 110 (14): 2032–2038.
3. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF. Circulation. 2005; 112: 1248–1250.
4. Лиманкина И.Н. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. Вестник аритмологии. 2008; 52: 66–71.
5. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. Український кардіологічний журнал. 2011; 4: 87–95.
6. Pudil R., Vasatova M., Fucikova A. Vascular Endothelial Growth Factor Is Associated with the Morphologic and Functional Parameters in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. Biomed. Res. Int. 2015; 2015: 762950.
7. Березин А.Е. Вазкулярный эндотелиальный фактор роста-1 как предиктор неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии. Результаты однолетнего наблюдения. Ч. I. Міжнародний неврологічний журнал. 2014; 1: 61–67.
8. Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S., Martin J. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000; 20: 1512–1520.
9. Leppanen P., Koota S., Kholova J. Gene transfers of VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D have now effects on atherosclerosis in hypercholesterolemic LDLR/APOB48-deficient mice. Circulation. 2005; 112: 1347–1352.
10. Kimura K., Hashiguchi T., Deguchi T. Serum VEGF-as a prognostic factor of atherosclerosis. Atherosclerosis. 2007; 194: 182–188.
11. Blann A.D., Belgore F.M., McCollum C.N. Vascular endothelial growth factor and its receptor, FLT-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or type II diabetes. Clin. Sci. 2002; 102: 187–194.

12. *Chin B.S., Chung N.A., Gibbs C.R.* Vascular endothelial growth factor and soluble P-selectin in acute and chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiology.* 2002; 90: 1258–1260.
13. *Zheng W., Seftor E.A., Meiningner C.J.* Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF β . *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280: 909–917.
14. *Belgore F.M., Blann A.D., Li-Saw-Hee F.L.* Plasma level of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (sFlt-1) in essential hypertension. *Am. J. Cardiology.* 2001; 87: 805–807.
15. *Lieb W., Safa R., Benjamin E.J.* Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1121–1127.
16. *Сенько О.В., Кодрян М.С., Кузнецова А.В., Клименко Л.Л., Деев А.И., Баскаков И.С., Мазиллина А.Н.* Метод оптимальных разбиений для оценки влияния степени оксигенации гемоглобина на фактор роста эндотелия сосудов. *Математическая биология и биоинформатика.* 2018; 13 (2): 563–590.
17. *Hojo Y., Ikeda U., Okada M.* Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 968–973.
18. *Ferrara N.* Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrin. Rev.* 2004; 25: 581–611.
19. *Рекалов Д.Г.* Особливості метаболізму факторів росту судин у хворих на гіпертонічну хворобу. Діагностика і лікування ураження серця та нирок при артеріальній гіпертензії: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Харків; 2004: 83–84.
20. *Hatakeyama M., Imaizumi T., Sakaki H.* Interleukin-1 induces the expression of vascular endothelial growth factor in human pericardial mesothelial cells. *Heart vessels.* 2007; 22: 123–127.
21. *Kubo T., Kitaoka H., Okawa M.* Serum cardiac troponin I is related to increased left ventricular wall thickness, left ventricular dysfunction, and male gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Cardiology.* 2010; 33 (2): E1–E7.
22. *Kubo T., Kitaoka H., Yamanaka S.* Significance of highsensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013; 62 (14): 1252–1259.
23. *Shibuya M.* Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *Journal of Biochemistry.* 2013; 153 (1): 13–19.
24. *Zhao T., Zhao W., Meng W.* VEGF-C/VEGFR-3 pathway promotes myocyte hypertrophy and survival in the infarcted myocardium. *American Journal of Translational Research.* 2015; 7 (4): 697–709.
25. *Cambronero F., Marin F., Roldan V., Hernandez-Romero D., Valdes M., Lip G.Y.H.* Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: implications for clinical management and prognosis. *European Heart Journal.* 2009; 30 (2): 139–151.
26. *Kaza E., Ablasser K., Poutias D.* Up-regulation of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 prevents angiogenesis in hypertrophied myocardium. *Cardiovascular Research.* 2011; 89 (2): 410–418.
27. *Зангелова Т.Э.* Прогностическая значимость сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациентов с пролапсом митрального клапана при дисплазии соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017; 12 (4): 361–365.
28. *Аксельрод А.С.* Сердечно-сосудистая патология у пациентов с алкогольной болезнью: проспективное исследование : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2012. 49.
29. *Тайжанова Д.Ж., Романюк Ю.Л.* Синдром удлинённого интервала QT: вопросы диагностики и лечения. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2015; 3 (2): 218–221.
30. *Остроумова О.Д.* Удлинение интервала QT. *Русский медицинский журнал.* 2001; 18: 750–753.
31. *Киркина Н.Ю., Вольнягина А.С.* Синдром удлинённого интервала QT. *Клиническая медицина и фармакология.* 2018; 1: 2–10.
32. *Деягин В.М., Тихомирова Е.А., Демидова Ю.В.* Синдром удлинённого интервала QTс. *Медицинский совет.* 2012; 10: 52–55.
33. *Резников К.М.* Роль биогенной воды организма в формировании фармакологических эффектов лекарственных средств. *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2009; 2: 3–7.
34. *Аксельрод А.С., Сыркин А.Л.* Индуцированные нарушения сердечного ритма у пациентов с алкогольной зависимостью: варианты аритмий, механизмы их возникновения, особенности течения и антиаритмической терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015; 2: 124–131.
35. *Tonelo D., Providência R., Gonçalves L.* Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101 (2): 183–189.

36. Hemery Y., Broustet H., Guiraudet O., Schiano P., Godreuil C., Plotton C., Ollivier J.P. Alcohol and rhythm disorders. *Ann. Cardiol. Angeiol (Paris)*. 2000; 49 (8): 473–479.
37. Pearson T.A. Alcohol and heart disease. *Circulation*. 1996; 94 (11): 3023–3025.
38. Brien S.E., Ronksley P.E., Turner B.J., Mukamal K.J., Ghali W.A. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011; 342: d636.
39. Costanzo S., Di Castelnuovo A., Donati M.B., Iacoviello L., de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *JACC*. 2010; 55 (13): 1339–1347.
40. Рыбак О.К., Довгалецкий П.Я., Шамьюнов М.Р., Фурман Н.В. Значение дисперсии интервалов q-t в оценке электрической нестабильности миокарда у клинически здоровых лиц. *Вестник аритмологии*. 1998; 10: 21–24.

Поступила в редакцию 01.07.2020; принята 14.11.2020.

Авторский коллектив

Рузов Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: viruzov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-3504>.

Белогубов Павел Васильевич – аспирант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: pavelbelogubov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8377-1569>.

Бутов Александр Александрович – доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой прикладной математики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: pm@ulsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8322-9892>.

Бурмистрова Валентина Геннадьевна – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры прикладной математики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: valya_220281@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0789-0857>.

Шарафутдинова Ризид Рафаэлевна – аспирант, ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: rizida.rafaelevna@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2768-5452>.

Белогубова Ксения Николаевна – студентка медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Abramchukks@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2948-1907>.

Образец цитирования

Рузов В.И., Белогубов П.В., Бутов А.А., Бурмистрова В.Г., Шарафутдинова Р.Р., Белогубова К.Н. Фактор роста эндотелия сосудов и электрическая негетогенность миокарда у алкогользависимых лиц молодого возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 4: 51–60. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-51-60.

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND MYOCARDIAL ELECTRICAL INHOMOGENEITY IN ALCOHOL-DEPENDENT YOUNG PEOPLE

V.I. Ruzov, P.V. Belogubov, A.A. Butov, V.G. Burmistrova,
R.R. Sharafutdinova, K.N. Belogubova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The aim of the study is to examine the relationship between the serum concentration of vascular endothelial growth factor and myocardial electrical inhomogeneity in alcohol-dependent young patients.

Materials and Methods. The study enrolled 60 patients: 30 men (37.23 ± 4.38 years old) and 30 women (35.97 ± 4.60 years old). During hospitalization all patients were diagnosed with acute alcohol intoxication and alcohol dependence syndrome of the second stage. The control group consisted of healthy individuals: 15 men (34.20 ± 6.33 years old) and 15 women (32.86 ± 6.88 years old). Q-Td interval dispersion was assessed using a high-resolution ECG device "Poly-Spectrum 8/EX" (Russia) in 12 standard leads. The ethanol concentration in the blood was determined with Agilent 6850 (USA). Serum concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) was assessed in blood serum using a set of Vector-Best reagents (Russia) on an immunoassay analyzer Hospitex diagnostics Plate Screen (Italy).

Results. During acute alcohol intoxication, gender differences were characterized by a higher frequency of Q-Td occurrence (>50 ms) in men, if compared with women. The changes in the frequency of Q-Td pathological dispersion in the withdrawal period were unidirectional and they were characterized by an increase in both men and women, with some predominance among men. The indicator values of myocardial electrical inhomogeneity in both acute and withdrawal periods were higher in men. Significant differences in the electrophysiological parameters of the heart and serum VEGF concentration were revealed in examined patients and in the control group. These parameters increased in alcohol-dependent individuals. The withdrawal period was accompanied by negative dynamics of Q-Td interval dispersion increase in men and women. At the same time, the severity of the changes was significantly higher in women than in men.

Conclusion. The maximum alcohol-induced increase in VEGF concentration was observed during the period of acute intoxication. An increase in serum VEGF concentration was associated with myocardial electrical inhomogeneity.

Keywords: VEGF, QT-d interval dispersion, QT interval, QTc interval, alcohol dependence.

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

References

1. Piszczek S.A. Pronitsaemost' endotelii i ateroskleroz [Endothelial permeability and atherosclerosis]. *Kardiologiya*. 2005; 12: 27–42 (in Russian).
2. Moreno P.R., Purushothaman R., Fuster V. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implication for plaque vulnerability. *Circulation*. 2004; 110 (14): 2032–2038.
3. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF. *Circulation*. 2005; 112: 1248–1250.
4. Limankina I.N. Sindrom udlinennogo intervala QT i problemy bezopasnosti psikhofarmakoterapii [Long QT syndrome and problems of psychopharmacotherapy safety]. *Vestnik aritmologii*. 2008; 52: 66–71 (in Russian).
5. Gavrilenko T.I., Ryzhkova N.A., Parkhomenko A.N. Sosudisty endotelial'nyy faktor rosta v klinike vnutrennikh zabolevaniy i ego patogeneticheskoe znachenie [Vascular endothelial growth factor in internal diseases and its pathogenetic significance]. *Ukrains'kiy kardiologichnyi zhurnal*. 2011; 4: 87–95 (in Russian).
6. Pudil R., Vasatova M., Fucikova A. Vascular Endothelial Growth Factor Is Associated with the Morphologic and Functional Parameters in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Biomed. Res. Int*. 2015; 2015: 762950.
7. Berezin A.E. Vaskulyarnyy endotelial'nyy faktor rosta-1 kak prediktor neblagopriyatnykh kardiovaskulyarnykh sobytii u patsientov s gipertonicheskoy bolezn'yu III stadii. Rezul'taty odnogodichnogo nablyudeniya. Chast' I [Vascular endothelial growth factor-1 as a predictor of adverse cardiovascular events in patients with stage 3 hypertension. Results of one-year observation. Part I]. *Mizhnarodniy nevrologichnyi zhurnal*. 2014; 1: 61–67 (in Russian).
8. Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S., Martin J. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000; 20: 1512–1520.
9. Leppanen P., Koota S., Kholova J. Gene transfers of VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D have now effects on atherosclerosis in hypercholesterolemic LDLR/APOB48-deficient mice. *Circulation*. 2005; 112: 1347–1352.
10. Kimura K., Hashiguchi T., Deguchi T. Serum VEGF-as a prognostic factor of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007; 194: 182–188.
11. Blann A.D., Belgore F.M., McCollum C.N. Vascular endothelial growth factor and its receptor, FLT-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or type II diabetes. *Clin. Sci*. 2002; 102: 187–194.
12. Chin B.S., Chung N.A., Gibbs C.R. Vascular endothelial growth factor and soluble P-selectin in acute and chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiology*. 2002; 90: 1258–1260.

13. Zheng W., Seftor E.A., Meininger C.J. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF β . *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280: 909–917.
14. Belgore F.M., Blann A.D., Li-Saw-Hee F.L. Plasma level of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (sFlt-1) in essential hypertension. *Am. J. Cardiology.* 2001; 87: 805–807.
15. Lieb W., Safa R., Benjamin E.J. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1121–1127.
16. Sen'ko O.V., Kodryan M.S., Kuznetsova A.V., Klimenko L.L., Deev A.I., Baskakov I.S., Mazilina A.N. Metod optimal'nykh razbieniy dlya otsenki vliyaniya stepeni oksigenatsii gemoglobina na faktor rosta endoteliya sosudov [Optimal partitioning method for evaluating the effect of hemoglobin oxygenation on vascular endothelial growth factor]. *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika.* 2018; 13 (2): 563–590 (in Russian).
17. Hojo Y., Ikeda U., Okada M. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 968–973.
18. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrin. Rev.* 2004; 25: 581–611.
19. Rekalov D.G. Osoblivosti metabolizmu faktoriv rostu sudin u khvorikh na gipertonichnu khvorobu [Metabolic characteristics of vascular growth factors in patients with hypertension]. *Diagnostika i likuvannya urazhennya sertsya ta nirok pri arterial'niy gipertenzii: materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. Uchastyu* [Diagnosis and treatment of heart and kidney damage in hypertension: Proceedings of science-to-practice conference with international participation]. Kharkiv; 2004: 83–84 (in Ukrainian).
20. Hatakeyama M., Imaizumi T., Sakaki H. Interleukin-1 induces the expression of vascular endothelial growth factor in human pericardial mesothelial cells. *Heart vessels.* 2007; 22: 123–127.
21. Kubo T., Kitaoka H., Okawa M. Serum cardiac troponin I is related to increased left ventricular wall thickness, left ventricular dysfunction, and male gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Cardiology.* 2010; 33 (2): E1–E7.
22. Kubo T., Kitaoka H., Yamanaka S. Significance of high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013; 62 (14): 1252–1259.
23. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *Journal of Biochemistry.* 2013; 153 (1): 13–19.
24. Zhao T., Zhao W., Meng W. VEGF-C/VEGFR-3 pathway promotes myocyte hypertrophy and survival in the infarcted myocardium. *American Journal of Translational Research.* 2015; 7 (4): 697–709.
25. Cambroner F., Marin F., Roldan V., Hernandez-Romero D., Valdes M., Lip G.Y.H. Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: implications for clinical management and prognosis. *European Heart Journal.* 2009; 30 (2): 139–151.
26. Kaza E., Ablasser K., Poutias D. Up-regulation of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 prevents angiogenesis in hypertrophied myocardium. *Cardiovascular Research.* 2011; 89 (2): 410–418.
27. Zangelova T.E. Prognosticheskaya znachimost' sosudisto-endotelial'nogo faktora rosta u patsientov s prolapsom mitral'nogo klapana pri displazii soedinitel'noy tkan. [Prognostic value of vascular endothelial growth factor in patients with mitral valve prolapse with connective tissue dysplasia]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2017; 12 (4): 361–365 (in Russian).
28. Aksel'rod A.S. *Serdechno-sosudistaya patologiya u patsientov s alkohol'noy boleznyu: prospektivnoe issledovanie* [Cardiovascular pathology in patients with alcoholic disease]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2012. 49 (in Russian).
29. Tayzhanova D.Zh., Romanyuk Yu.L. Sindrom udlinennogo intervala QT: voprosy diagnostiki i lecheniya [Long QT syndrome: Problems of diagnosis and treatment]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2015; 3 (2): 218–221 (in Russian).
30. Ostroumova O.D. Udlinenie intervala QT [Prolongation of QT interval]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2001; 18: 750–753 (in Russian).
31. Kirkina N.Yu., Vol'nyagina A.S. Sindrom udlinennogo intervala QT [Long QT syndrome]. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya.* 2018; 1: 2–10 (in Russian).
32. Delyagin V.M., Tikhomirova E.A., Demidova Yu.V. Sindrom udlinennogo intervala QTc [Long QTc syndrome]. *Meditsinskiy sovet.* 2012; 10: 52–55 (in Russian).

33. Reznikov K.M. Rol' biogennoy vody organizma v formirovaniy farmakologicheskikh effektov lekarstvennykh sredstv [Role of biogenic body water in the formation of drug pharmacological effects]. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2009; 2: 3–7 (in Russian).
34. Aksel'rod A.S., Syrkin A.L. Indutsirovannyye narusheniya serdechnogo ritma u patsientov s alkogol'noy zavisimost'yu: varianty aritmiy, mekhanizmy ikh vozniknoveniya, osobennosti techeniya i antiaritmicheskoy terapii [Induced cardiac arrhythmias in patients with alcohol dependence: Variants of arrhythmias, mechanisms of occurrence, disease progression and antiarrhythmic therapy]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 2: 124–131 (in Russian).
35. Tonelo D., Providência R., Gonçalves L. Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arq. Bras. Cardiol*. 2013; 101 (2): 183–189.
36. Hemery Y., Broustet H., Guiraudet O., Schiano P., Godreuil C., Plotton C., Ollivier J.P. Alcohol and rhythm disorders. *Ann. Cardiol. Angeiol (Paris)*. 2000; 49 (8): 473–479.
37. Pearson T.A. Alcohol and heart disease. *Circulation*. 1996; 94 (11): 3023–3025.
38. Brien S.E., Ronksley P.E., Turner B.J., Mukamal K.J., Ghali W.A. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011; 342: d636.
39. Costanzo S., Di Castelnuovo A., Donati M.B., Iacoviello L., de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *JACC*. 2010; 55 (13): 1339–1347.
40. Rybak O.K., Dovgalevskiy P.Ya., Sham'yunov M.R., Furman N.V. Znachenie dispersii intervalov q-t v otsenke elektricheskoy nestabil'nosti miokarda u klinicheski zdorovykh lits [Q-t interval variance in assessing myocardial electrical instability in clinically healthy individuals]. *Vestnik aritmologii*. 1998; 10: 21–24 (in Russian).

Received 01 July 2020; accepted 14 November 2020.

Information about the authors

Ruzov Viktor Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: viruzov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-3504>.

Belogubov Pavel Vasil'evich, Post-graduate Student, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: pavelbelogubov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8377-1569>.

Butov Aleksandr Aleksandrovich, Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Professor, Head of the Chair of Applied Mathematics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: pm@ulsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8322-9892>.

Burmistrova Valentina Gennad'evna, Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Associate Professor, Chair of Applied Mathematics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: valya_220281@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0789-0857>.

Sharafutdinova Rizida Rafaelevna, Postgraduate student, Teaching Assistant, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: rizida.rafaelevna@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2768-5452>.

Belogubova Kseniya Nikolaevna, Student, Medical Department, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Abramchukks@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2948-1907>.

For citation

Ruzov V.I., Belogubov P.V., Butov A.A., Burmistrova V.G., Sharafutdinova R.R., Belogubova K.N. Faktor rosta endoteliya sosudov i elektricheskaya negomogenost' miokarda u alkogol'zavisimykh lits molodogo vozrasta [Vascular endothelial growth factor and myocardial electrical inhomogeneity in alcohol-dependent young people]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 4: 51–60. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-51-60 (in Russian).

УДК 616-006.6-091; 616-035.1; 616-039.37
DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-61-73

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА У ПАЦИЕНТОК С ЛЮМИНАЛЬНЫМ HER2-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Х. Торосян¹, Т.В. Шевченко¹, В.В. Родионов^{1, 2}, Ю.Г. Савинов¹,
Ю.А. Веряскина³, В.В. Кометова², М.Г. Шарифутдинов¹

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия;

³ ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» СО РАН, г. Новосибирск, Россия

Люминальный HER2-негативный рак молочной железы (РМЖ), выявленный на ранних стадиях, характеризуется относительно благоприятным течением. Однако в ряде случаев возникает рецидив заболевания независимо от проведенного лечения.

Цель исследования – выявить предикторы рецидивирования первично операбельного люминального HER2-негативного РМЖ.

Материалы и методы. Исследовались биоптаты опухолей молочной железы пациенток (n=158) с люминальным HER2-негативным РМЖ стадии T1-2N0-1M0, а также анамнестические данные пациенток. Все женщины были разделены на 2 группы: с рецидивом заболевания в течение последующих 5 лет после проведения операции (n=53) и с безрецидивным течением (n=105). Изучены макроскопические характеристики опухоли, степень злокачественности, суммарный балл злокачественности, Ноттингемский прогностический индекс, Ki-67, экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону и их влияние на возникновение рецидива. Проведен анализ уровней экспрессии миРНК (миРНК-21, миРНК-221, миРНК-222, миРНК-155, миРНК-205, миРНК-20a, миРНК-125b, миРНК-146b, миРНК-200a) в тканях опухолей. Статистическая обработка данных произведена с помощью программ Statistica 7 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 15.2).

Результаты. Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК между группами пациенток с рецидивом РМЖ (n=21) и безрецидивным течением (n=20) выявил статистически значимое повышение уровней экспрессии миРНК-21, миРНК-205, миРНК-146b и миРНК-200a в группе с рецидивом заболевания. Установлена предсказывающая роль соотношений уровней экспрессии потенциально онкогенных и онкосупрессорных миРНК-21/миРНК-155 и миРНК-21/миРНК-205, а также роль миРНК-20a в возникновении рецидива РМЖ в сочетании с Ki-67, стадией заболевания, размером первичной опухоли. На основе полученных данных разработана прогностическая модель определения рецидива первично операбельного люминального HER2-негативного РМЖ.

Выводы. Созданная прогностическая модель позволяет четко стратифицировать прогноз первично операбельного люминального HER2-негативного РМЖ.

Ключевые слова: первично операбельный люминальный рак молочной железы без гиперэкспрессии HER2, прогноз рецидива, миРНК.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время является одной из самых распространенных локализаций злокачественных опухолей у женщин. Ежегодно в мире регистрируется более 1,3 млн новых случаев заболевания, и этот показатель имеет постоянную тенденцию к росту. По частоте встречаемости РМЖ занимает второе место после рака легких [1–5].

Несмотря на проводимое лечение, частота рецидива люминального HER2-негативного

РМЖ, по результатам исследований 2017 г., проведенных в Институте рака Дана–Фарбер, колеблется от 3 до 15 %. По данным Университета Эмори (США, 2015), частота местных или региональных рецидивов у женщин в возрасте до 40 лет составляет 24 %, а отдаленных – 18 %. У женщин 75 лет и старше местное рецидивирование отмечается в 7 % случаев, отдаленное – в 5 % [6, 7]. При этом существующие в настоящее время прогностические морфологические индексы или генетиче-

ские панели не могут в полной мере удовлетворить клиницистов ввиду большой гетерогенности РМЖ и материально-технических трудностей при их использовании [8–14]. Таким образом, поиск новых молекулярно-генетических маркеров прогноза рецидивирования РМЖ является актуальной задачей современной клинической онкологии.

Цель исследования. Разработка вероятностной модели прогноза рецидива у женщин с люминальным HER2-негативным РМЖ.

Материалы и методы. Исследованы биоптаты опухолей молочной железы 158 пациенток с диагнозом люминального HER2-негативного подтипа РМЖ стадии T1-2N0-1M0, находившихся на лечении в ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер г. Ульяновска (ОКОД) с 2008 по 2014 г. Также проведен ретропроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт этих пациенток для выявления клинических прогностических факторов, способных повлиять на характер течения заболевания.

Все пациентки были распределены на 2 группы: женщины с рецидивом заболевания в течение последующих 5 лет после проведения операции (n=53), составившие основную группу, и пациентки с безрецидивным течением (n=105), вошедшие в группу сравнения. В качестве рецидива РМЖ рассматривался как локальный рецидив, так и отдаленное метастазирование опухоли. Анализ уровней экспрессии миРНК (миРНК-21, миРНК-221, миРНК-222, миРНК-155, миРНК-205, миРНК-20a, миРНК-125b, миРНК-146b, миРНК-200a) проведен методом ОТ-ПЦР в реальном времени у части пациенток из основной (n=21) и контрольной групп (n=20).

Критериями включения в исследование являлись наличие добровольного информированного согласия, женский пол, возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз РМЖ стадии pT1-2N0-1M0, положительная экспрессия рецепторов к эстрогену (ЭР) и/или прогестерону (ПР) в опухоли, постменопауза, проведение радикального хирургического лечения на 1-м этапе, отсутствие другой онкологической патологии в анамнезе, соматический статус по шкале ECOG-ВОЗ – 1–2 балла. Критериями исключения – местнораспространен-

ный и метастатический РМЖ, гиперэкспрессия или амплификация HER2/neu, трижды негативный подтип РМЖ, метастатическое поражение более трех подмышечных и/или подключичных лимфоузлов, метастатическое поражение контрлатеральной молочной железы.

Возраст больных, включенных в исследование, находился в диапазоне 32–89 лет, средний возраст – 61,8 (10,8) года. Средний возраст женщин в основной группе составил 60,5 (10,6) года, в группе сравнения – 64,4 (11,02) года (p=0,3).

Статистически значимых различий в группах по виду проведенного послеоперационного лечения (гормонотерапия, и/или химиотерапия, и/или лучевая терапия) выявлено не было.

Операционный материал исследовался на базе патоморфологического отделения ГУЗ ОКОД. Макроскопически оценивалась локализация и размер опухолевого узла. При обзорной микроскопии определяли гистологический вариант рака (инфильтративный дольковый, инфильтративный протоковый, инфильтративный смешанный, особые формы), степень злокачественности (G I, II, III), ядерный полиморфизм клеток (нерезкий, умеренный, выраженный), митотическую активность раковых клеток по наличию типичных и атипичных митозов (0–11 – слабая, 12–23 – умеренная, более 24 митозов с градациями – выраженная), клеточный состав (светлые и темные клетки), структуру инфильтративного компонента, наличие инвазии в кровеносных сосудах стромы, наличие опухолевых эмболов в лимфатических сосудах и их количество в строме опухоли. Оценивали суммарный балл злокачественности (СБЗ) и Ноттингемский прогностический индекс (НПИ). СБЗ рассчитывали как сумму баллов следующих параметров: степень дифференцировки первичной опухоли (1–3 балла), клеточный полиморфизм (1–3 балла), митотическая активность (1–3 балла), характер инвазивного роста (1–5 баллов), опухолевые эмболы в сосудах стромы (0–3 балла) и клеточная реакция в строме опухоли (0–3 балла). В зависимости от СБЗ пациенток делили на три группы прогноза: низкого риска рецидива (СБЗ<14 баллов), среднего (СБЗ 14–15 баллов) и высокого (СБЗ>15 баллов). НПИ

рассчитывали по формуле $НПИ = G + L + 0,2S$, в которой G – степень злокачественности, L – количество поражённых метастазами лимфоузлов, S – максимальный размер опухолевого узла с точностью до миллиметра. $НПИ < 3,4$ предполагает хороший прогноз заболевания, $НПИ$ в диапазоне $3,4–5,4$ – средний прогноз и $НПИ > 5,4$ – плохой прогноз.

Помимо стандартного патоморфологического исследования все опухолевые образцы подвергали иммуногистохимическому исследованию (ИГХ), с помощью которого определяли наличие и уровень экспрессии РЭ и РП в первичной опухоли, значение индекса пролиферации Ki-67 и экспрессию HER-2/neu (метод D.C. Allred). При спорном (++) результате ИГХ-анализа на HER-2/neu проводили определение амплификации гена HER2 методом гибридизации *in situ* (FISH/CISH). В процессе проведения анализа использовали стандартный протокол компании «Дако».

Анализ уровней экспрессии мРНК в подготовленных образцах производили методом ОТ-ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов для выделения нуклеиновых кислот «Реал Бест экстракция» и готовых реакционных смесей для реакции обратной транскрипции «Реал Бест Мастер микс ОТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). ПЦР проводили на приборе CFX 96 (Bio-Rad, США).

Статистическую обработку данных производили с помощью программ Statistica 7 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 15.2). Нормальность распределения количественных данных в малых выборках определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, в остальных случаях – с помощью критерия χ^2 .

Для нормально распределённых количественных параметров вычисляли значения средней арифметической и среднеквадратического отклонения (M (σ)). Статистическую значимость оценивали t -критерием Стьюдента. В случае распределения количественных данных, отличного от нормального, и для качественных выборок рассчитывали медиану, первый и третий квартили (Me [$Q1$; $Q3$]). Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Полученные результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Для оценки взаимосвязей различных параметров использовали корреляционный анализ, метод построения логистической регрессии и ROC-анализ. В качестве коэффициента корреляции между переменными, принадлежащими к порядковой шкале, применяли коэффициент Спирмена; для переменных, принадлежащих к интервальной шкале, – коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение. По качественным и количественным морфологическим характеристикам опухолей распределение гистологических форм РМЖ в группах не имело статистически значимых различий ($p = 0,1$). В то же время внутри каждой группы наиболее часто встречался инфильтративный протоковый рак: 22 (42 %) случая в основной группе и 36 (34,3 %) случаев в группе сравнения. Статистически значимых различий между расположением опухоли в правой или левой молочной железе также выявлено не было ($p = 0,05$ для правосторонней локализации и $p = 0,08$ для левосторонней).

Распределение по степени злокачественности опухолей выглядело следующим образом. В обеих группах присутствовали образцы разной степени злокачественности. При этом большая часть опухолей в группах характеризовалась средней степенью злокачественности (G2): 38 (72 %) образцов в основной группе и 69 (65,7 %) – в группе сравнения. Доля опухолей G1 в группе сравнения была несколько больше: 28 (26,7 %) против 7 (13 %) случаев. Опухоли G3 имели место в 8 (15 %) случаях в основной группе и в 8 (7,6 %) случаях в группе сравнения. Несмотря на то что распределение образцов в зависимости от степени злокачественности различалось внутри групп, статистически значимой разницы между группами получено не было ($p = 0,22$ для G1, $p = 0,24$ для G2 и $p = 0,19$ для G3). Полученные данные подтверждают наличие морфологической гетерогенности РМЖ и сложность прогнозирования заболевания с опорой лишь на степень злокачественности опухоли.

Анализ значений прогностических индексов опухолей молочных желез у женщин, вошедших в исследование, дал следующие результаты. Средний СБЗ в основной и сравниваемой безрецидивной группе составил 19,1 (2,5)

и 13,3 (2,3) балла соответственно. В зависимости от СБЗ все пациентки были разделены на 3 группы прогноза: низкого риска, среднего и высокого риска рецидива. При этом статистически значимых различий по уровню СБЗ между группами сравнения выявлено не было ($p=0,07$ для СБЗ<14 баллов, $p=0,08$ для СБЗ 14–15 баллов и $p=0,11$ для СБЗ>15 баллов). Стоит отметить, что у наибольшего числа пациенток из группы с рецидивом заболевания (21 (40 %) чел.) СБЗ характеризовал онкологический процесс как заболевание с умеренным риском метастазирования; в группе сравнения таких пациенток было 30 (28,6 %). В группе сравнения примерно половина опухолей (53 (50,5 %)) имела уровень СБЗ менее 14 баллов, что предполагает хороший прогноз в плане рецидива болезни. Образцы РМЖ с плохим прогнозом по СБЗ выявлялись в 19 (36 %) и 22 (20,9 %) случаях в основной и контрольной группах соответственно.

При анализе НПИ женщины были также разделены на 3 прогностические группы. Большая часть опухолей в обеих группах сравнения согласно НПИ характеризовалась умеренным риском рецидива ($p=0,22$): в основной группе таких образцов было 41 (77 %), в контрольной – 71 (67,6 %), что подтверждает необходимость поиска дополнительных критериев более четкого прогноза РМЖ. Количество больных с опухолями низкого и высокого риска рецидива по НПИ также не имело статистически значимых различий между группами сравнения ($p=0,24$ и $p=0,25$ для групп с низким и высоким риском рецидива соответственно) и составило 11 (21 %) чел. в основной группе и 28 (26,7 %) чел. в группе сравнения для НПИ<3,4 (группа хорошего прогноза), 1 (2 %) и 6 (5,7 %) чел. соответственно для НПИ>5,4 (группа плохого прогноза).

Распределение больных по статусу регионарных подмышечных лимфоузлов было примерно одинаковым в обеих группах пациенток. При этом 35 (66 %) женщин основной группы и 72 (68,6 %) пациентки из группы сравнения не имели метастазов РМЖ в регионарных лимфоузлах на стороне поражения ($p=0,17$). У остальных пациенток: 18 (34 %) чел. в группе с рецидивом заболевания и 33 (31,4 %) чел. в безрецидивной группе ($p=0,19$) – были пора-

жены от 1 до 3 подмышечных лимфоузлов на стороне опухоли.

Далее, используя корреляционный анализ, мы проследили взаимосвязи между описанными выше качественными и количественными морфологическими характеристиками опухоли и рецидивированием заболевания. Были выявлены положительные корреляционные связи между наличием рецидива РМЖ и СБЗ ($R=0,254$; $p=0,001$), рецидивом и НПИ ($R=0,227$; $p<0,001$), рецидивом и длиной опухолевого узла ($R=0,169$; $p=0,002$), рецидивом и шириной опухолевого узла ($R=0,134$; $p<0,001$).

Кроме того, была обнаружена прямая достоверная зависимость между СБЗ и степенью злокачественности опухоли (G) ($R=0,381$; $p=0,003$).

Помимо этого, имели место прямые корреляции между статусом подмышечных лимфоузлов и НПИ ($R=0,368$; $p=0,0122$), НПИ и степенью злокачественности опухоли ($R=0,369$; $p=0,026$), НПИ и стадией заболевания ($R=0,412$; $p=0,0002$).

При анализе экспрессии РЭ и РП в биоптатах опухолей статистически значимых различий между группами сравнения получено не было. Что интересно, чуть менее половины всех опухолей в каждой из групп обладали высокой или средней гормональной чувствительностью и по РЭ, и по РП: 24 (45 %) случая в группе с рецидивом заболевания и 45 (42,8 %) случаев в группе сравнения. Также было выявлено, что частота встречаемости биоптатов с низкой экспрессией РП (как потенциальным фактором плохого прогноза) в основной группе составила 6 (17 %) случаев, а в безрецидивной группе – 7 (6,7 %) случаев.

Далее был проведен анализ экспрессии Ki-67 как наиболее ценного и широко применяемого критерия плохого прогноза РМЖ и назначения адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) при люминальном варианте заболевания. Среднее значение Ki-67 в основной группе составило 13,8 (5,2) %, в группе сравнения – 10,8 (5,6) % ($p=0,36$). Таким образом, при сравнении средних значений Ki-67 между группами с рецидивом заболевания и без рецидива статистически значимых различий выявлено не было.

Далее, используя корреляционный анализ, мы проследили взаимосвязи между описанными выше ИГХ-параметрами опухоли и рецидивом заболевания, а также некоторыми морфологическими характеристиками опухоли. Получена прямая корреляционная связь между выраженностью РЭ и РП ($R=0,213$; $p<0,001$), что подтверждает данные об их взаимном участии в патогенезе РМЖ. Кроме того, обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем экспрессии РЭ и показателем СБЗ ($R=-0,233$; $p<0,001$), т.е. чем выше чувствительность опухоли к эстрогену, тем она менее злокачественна на основании СБЗ.

Получены данные о статистически значимой прямой зависимости между уровнем Ki-67 и наступлением рецидива ($R=0,435$; $p=0,004$), между уровнем Ki-67 и значением НПИ ($R=0,638$; $p<0,001$), между уровнем Ki-67 и степенью злокачественности опухоли ($R=0,319$; $p=0,04$).

Необходимо отметить выявленную прямую корреляционную связь между уровнем Ki-67 и размером опухоли (в частности, шириной опухолевого узла) ($R=0,369$; $p=0,01$), а

также между максимальным значением Ki-67 и стадией РМЖ ($R=0,549$; $p<0,001$).

Анализ литературных данных позволил сформировать панель миРНК, участвующих в патогенезе РМЖ: миРНК-21, миРНК-155, миРНК-205, миРНК-125b, миРНК-221, миРНК-20a, миРНК-146b и миРНК-200a [15–20].

Получены статистически значимые различия для уровней экспрессии миРНК-21, миРНК-205, миРНК-146b и миРНК-200a при сопоставлении основной группы и группы сравнения. При этом значение медианы уровней экспрессии миРНК-21 в основной группе было почти в 3 раза больше, чем в группе сравнения (146,68 [99,16; 303,8] против 51,9 [17,75; 149,75], $p=0,03$) (рис. 1), что согласуется с имеющимися в литературе данными об онкостимулирующем действии данной миРНК [17].

Медиана экспрессии миРНК-205 основной группы была почти в 27 раз выше аналогичного показателя группы сравнения (23,2 [8,32; 316,65] против 0,875 [0,04; 26,57], $p=0,01$) (рис. 2), что может указывать на онкогенную роль данной миРНК в патогенезе РМЖ.

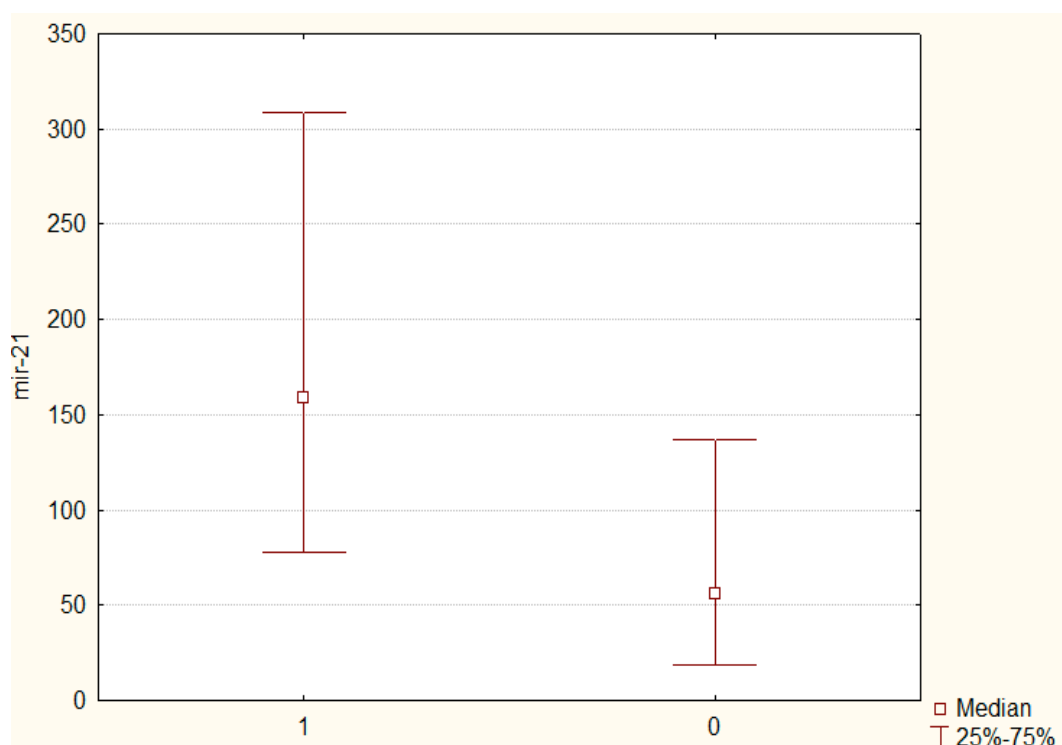


Рис. 1. Медианы относительных уровней экспрессии миРНК-21 (miR-21) в основной (1) и контрольной (0) группах

Fig. 1. Medians of relative levels of miRNA-21 (miR-21) expression in the main (1) and control (0) groups

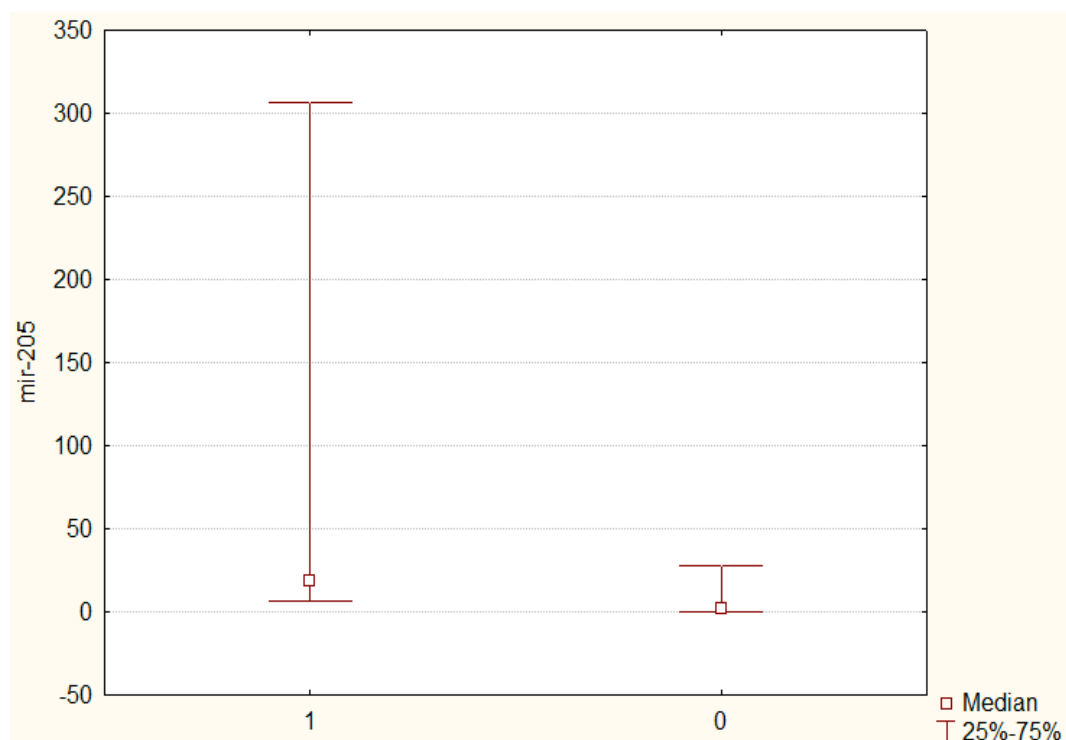


Рис. 2. Медианы относительных уровней экспрессии миРНК-205 (miR-205) в основной (1) и контрольной (0) группах

Fig. 2. Medians of relative levels of miRNA-205 (miR-205) expression in the main (1) and control (0) groups

Статистически значимые различия также были зафиксированы для миРНК-146b (рис. 3) и миРНК-200a (рис. 4). Экспрессия этих миРНК в основной группе с рецидивом была выше, чем в группе сравнения, что может свидетельствовать об их онкогенном потенциале в патогенезе РМЖ. Медиана экспрессии миРНК-146b в основной группе составила 0,15 [0,07; 1,7], в группе сравнения – 0,07 [0,03; 0,13] ($p=0,04$); медиана экспрессии миРНК-200a – 0,15 [0,08; 0,24] и 0,02 [0,00; 0,01] соответственно ($p<0,001$).

Сравнительный анализ относительных уровней экспрессии миРНК-221, миРНК-222, миРНК-155, миРНК-20a и миРНК-125b между группой с рецидивом заболевания и безрецидивной группой не выявил статистически значимых различий ($p=0,21$ для миРНК-221, $p=0,23$ для миРНК-222, $p=0,72$ для миРНК-155, $p=0,6$ для миРНК-20a и $p=0,09$ для миРНК-125b).

Далее методом корреляционного анализа мы проследили взаимосвязи уровней экспрессии вышеуказанных миРНК с рецидивом

РМЖ. Получены следующие результаты: выявлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем экспрессии миРНК-21 и наступлением рецидива ($R=0,34$; $p=0,02$), между уровнем экспрессии миРНК-146b и наступлением рецидива ($R=0,324$; $p=0,03$), между уровнем экспрессии миРНК-200a и наступлением рецидива ($R=0,522$; $p<0,001$). Таким образом, при увеличении уровней экспрессии данных миРНК в ткани опухоли возрастает частота наступления рецидива. Это подтверждается опубликованными данными об онкогенном потенциале миРНК-21 [15] и может указывать на участие миРНК-146b и миРНК-200a в прогрессировании РМЖ.

Далее с использованием метода построения логистической регрессии и ROC-анализа была построена предсказывающая модель для определения рецидива заболевания для люминальных HER2-негативных форм РМЖ. Стоит отметить, что многофакторный анализ выявил значимую роль миРНК-20a, анализ экспрессии которой не показал достоверных различий в группах сравнения.

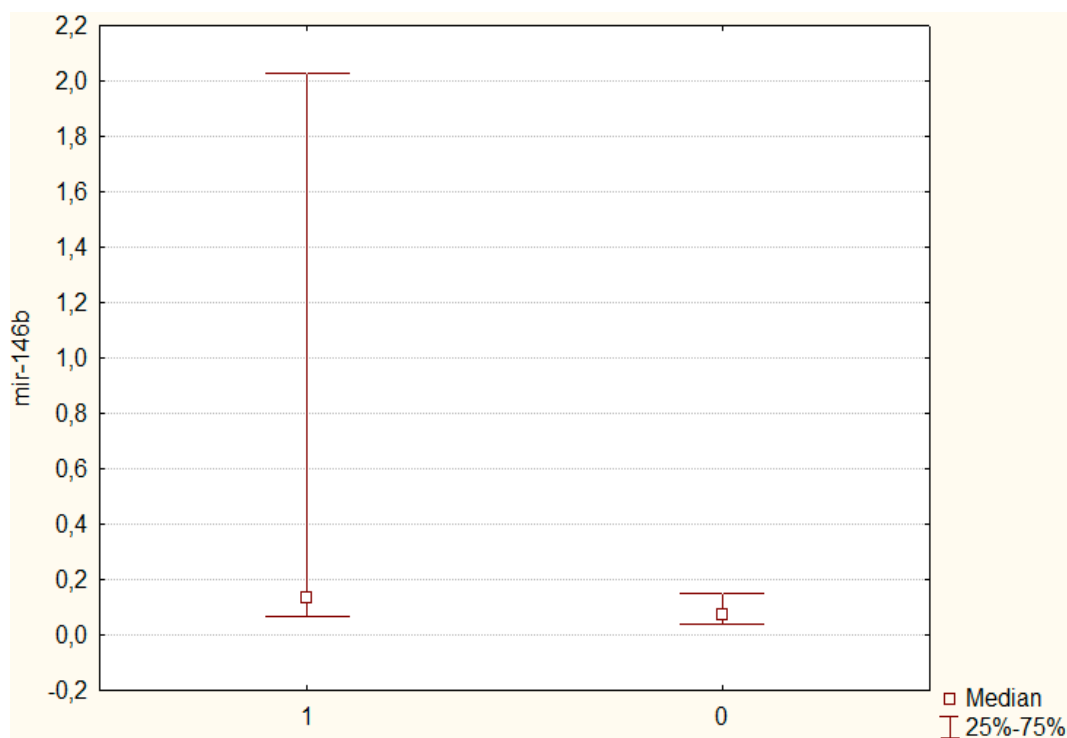


Рис. 3. Медианы относительных уровней экспрессии миРНК-146b (miR-146b) в основной (1) и контрольной (0) группах

Fig. 3. Medians of relative levels of miRNA-146b (miR-146b) expression in the main (1) and control (0) groups

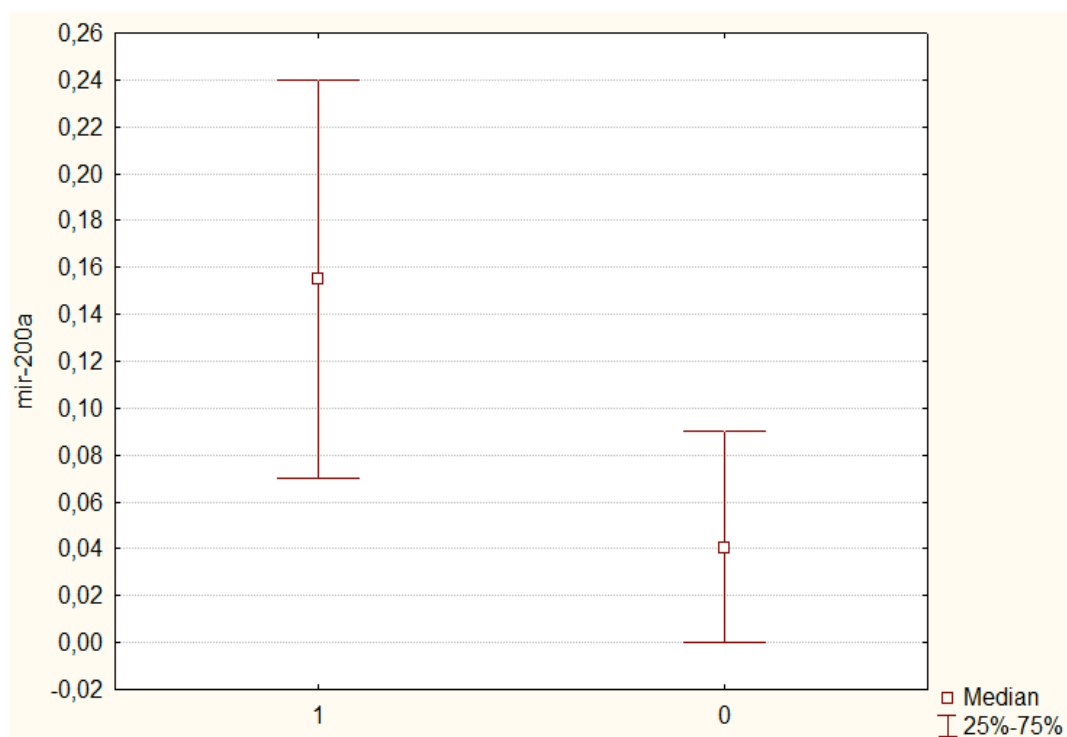


Рис. 4. Медианы относительных уровней экспрессии миРНК-200a (miR-200a) в основной (1) и контрольной (0) группах

Fig. 4. Medians of relative levels of miRNA-200a (miR-200a) expression in the main (1) and control (0) groups

Прогностическая модель была построена на основании клинико-морфологических и молекулярных данных опухолей пациенток с рецидивирующим РМЖ (n=31) и затем проверена на выборке пациенток с рецидивом заболевания (n=10).

Затем был проведен регрессионный анализ с целью определения значимости включения в прогностическую модель рецидивирования люминального HER2-негативного РМЖ таких параметров, как отношение уровней экспрессии миРНК-21/миРНК-155 и миРНК-21/миРНК-205, уровень экспрессии миРНК-20а, значение индекса пролиферативной активно-

сти Ki-67, стадия РМЖ и размер опухолевого узла.

В логистическую регрессию вошли следующие параметры: Ki-67 (%), I и IIВ стадии РМЖ, миРНК-21/миРНК-155 (значения >2000), значения уровней экспрессии миРНК-20а (от 200 до 400), миРНК-21/миРНК-205 (значения >200), ширина опухолевого узла (мм). При этом наиболее значимыми показателями в построении прогноза являются Ki-67 и уровень экспрессии миРНК-20а.

Параметры логистической регрессии определялись в программе MedCalc (версия 15.2) по формулам:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

$$t = 0,5 \times Ki-67 + 1,002 \times \text{стадия I} + 3,55 \times \text{стадия IIВ} - 1,9 \times \frac{\text{миРНК-21}}{\text{миРНК-155}} (2 \text{ группа}) - 1,04 \times \frac{\text{миРНК-21}}{\text{миРНК-155}} (3 \text{ группа}) + 4,29 \times \text{миРНК-20а} (2 \text{ группа}) - 0,42 \times \frac{\text{миРНК-21}}{\text{миРНК-205}} (2 \text{ группа}) + 0,29 \times \text{ширина узла} - 10,56,$$

где миРНК-21/миРНК-155 (2 группа) – соотношение уровней экспрессии миРНК-21/миРНК-155 от 2000 до 4000; миРНК-21/миРНК-155 (3 группа) – соотношение уровней экспрессии миРНК-21/миРНК-155 более 4000; миРНК-20а (2 группа) – уровень экспрессии миРНК-20а более 10; миРНК-21/миРНК-205 (2 группа) – соотношение уровней экспрессии миРНК-21/миРНК-205 более 200.

Данная модель предсказывает рецидив заболевания с точностью 87,1 %. Исход РМЖ был верно предсказан в 14 случаях из 16 у пациенток без рецидива. У 2 пациенток плохой прогноз был сделан ошибочно (специфичность метода составила 87,5 %). При этом при исследовании случаев РМЖ с рецидивом

заболевания в первые 5 лет наблюдения в 2 случаях такой исход не был предсказан, а в 13 случаях определен высокий риск рецидива (чувствительность метода составила 86,7 %). Полученные результаты наглядно продемонстрированы на рис. 5, где площадь AUC=0,9.

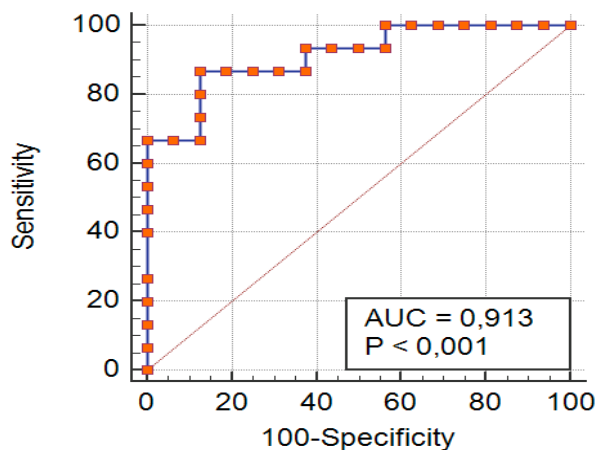


Рис. 5. ROC-кривая прогнозирования рецидива РМЖ

Fig. 5. ROC curve of predicting breast cancer recurrence

Так как в модели учтена проведенная адьювантная ПХТ, которая назначается с целью профилактики прогрессирования заболевания, можно предположить нечувствительность данных форм РМЖ к используемым схемам ПХТ (стандартные режимы CAF, FAC, AC). Эта гипотеза требует дальнейшей разработки и может служить предметом отдельного исследования.

Заключение. В ходе исследования были выявлены изменения уровней экспрессии миРНК-21, миРНК-205, миРНК-146b и миРНК-200a в случае прогрессирования первично операбельного люминального HER2-негативного рака молочной железы. Уровни их экспрессии были достоверно выше в группе с рецидивом заболевания в сравнении с контрольной группой.

Доказано, что пациентки с первично операбельным люминальным HER2-негативным раком молочной железы имеют плохие показатели пятилетней безрецидивной выживаемости при соотношении уровней экспрессии миРНК-21/миРНК-155 > 200 и миРНК-21/миРНК-205 > 2000, значениях

миРНК-20a от 200 до 400 в сочетании с другими морфологическими характеристиками опухоли, что обуславливает индивидуальный подход к выбору лечебной тактики.

Установлена возможность использования прогностической системы оценки рецидивирования РМЖ, включающей в себя комплексный анализ отношений уровней экспрессии миРНК-21/миРНК-155 и миРНК-21/миРНК-205, а также уровня экспрессии миРНК-20a в сочетании с другими клиническими данными.

Полученные результаты свидетельствуют о неоспоримой значимости использования молекулярно-генетических маркеров, а именно миРНК, в прогнозировании течения РМЖ в комплексе со стандартными обследованиями.

Созданная прогностическая модель, основанная на определении в первичной опухолевой ткани экспрессии миРНК-20a, миРНК-21, миРНК-155 и миРНК-205 в сочетании с Ki-67 и размером опухоли, позволяет четко стратифицировать риск рецидива заболевания и в перспективе максимально персонализировать адьювантную терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Абильтаева А.А., Адылханов Т.А., Мысаев А.О.* Молекулярный тип рака молочной железы как прогностический фактор метастазирования (обзор литературы). Наука и здравоохранение. 2016; 4: 119–128.
2. *Бондаренко И.Н., Эльхажж М.Х., Чебанов К.О., Прохач А.В., Бондаренко Ю.Н.* Роль молекулярных подтипов опухоли в формировании персонализированных подходов к лечению рака молочной железы. Клиническая медицина. 2016; 21 (2): 81–84.
3. *Старинский В.В., Каприн А.Д., Петрова Г.В., ред.* Злокачественные новообразования в России в 2016 году. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий; 2018. 250.
4. *Гажонова В.Е., Виноградова Н.Н., Зубарев А.В.* Скрининг рака молочной железы: состояние проблемы и пути решения. Кремлевская медицина. 2017; 3: 6–11.
5. *Писарева Л.Ф., Спивакова И.О., Ляхова Н.П., Одинцова И.Н., Коробкова Т.Н., Лысенко О.В.* Состояние онкологической помощи больным раком молочной железы в Амурской области в 1999–2014 гг. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 12–18.
6. *Monticciolo D.L., Newell M.S., Moy L.* Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: recommendations from the ACR. JACR. 2018; 15 (3): 408–410.
7. *Fragomeni S.M., Sciallis A., Jeruss J.S.* Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. Surgical oncology clinics of North America. 2018; 27 (1): 96–100.
8. *Albain K.S., Barlow W.E., Shack S.* Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with nodepositive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomized trial. Lancet Oncol. 2010; 11: 55–65.
9. *Appierto V., DiCosimo S., Reduzzi C.* How to study and overcome tumor heterogeneity with circulating biomarkers: the breast cancer case. Seminars in cancer biology. 2017; 44: 106–116.

10. Azim H.A.Jr., Michiels S., Zagouri F. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (3): 647–654.
11. Bustreo S., Osella-Abate S., Cassoni P. Optimal Ki-67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Research Treatment.* 2016; 157 (2): 363–371.
12. Cardoso F., van't Veer L.J., Bogaerts J. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 717–729.
13. Easton D.F., Pharoah P.D., Antoniou A.C. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *The New England Journal of Medicine.* 2015; 372 (23): 2243–2257.
14. Galea M.H., Blamey L.W., Elston C.E. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1992; 22: 207–219.
15. Chou J., Werb Z. MicroRNAs play a big role in regulating ovarian cancer-associated fibroblasts and the tumor microenvironment. *Cancer Discov.* 2012; 2 (12): 1078–1080.
16. Chu P., Liang A., Jiang A. MiR-205 regulates the proliferation and invasion of ovarian cancer cells via suppressing PTEN/SMAD4 expression. *Oncology letters.* 2018; 15 (5): 7571–7578.
17. Costa P.M., Cardoso A.L., Nobrega C. MicroRNA-21 silencing enhances the cytotoxic effect of the anti-angiogenic drug sunitinib in glioblastoma. *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22 (5): 904–918.
18. Dimmeler S., Nicotera P. MicroRNAs in age-related diseases. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5 (2): 180–190.
19. Imani S., Zhang X., Hosseinifard H. The diagnostic role of microRNA-34a in breast cancer: a systemic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8: 2177–2187.
20. Xie X., Hu Y., Fu L. The role of miR-125b-mitochondria-caspase-3 pathway in doxorubicin resistance and therapy in human breast cancer. *Tumor biology.* 2015; 36 (9): 7185–7194.

Поступила в редакцию 01.04.2020; принята 28.10.2020.

Авторский коллектив

Торосян Маргарита Хачатуровна – ассистент, аспирант кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: mxgirl@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7744-4529>.

Шевченко Татьяна Валентиновна – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры информационных технологий, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tata_bazh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9258-2172>.

Родионов Валерий Витальевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением патологии молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>.

Савинов Юрий Геннадьевич – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры прикладной математики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: uras@aport.ru, pm@ulsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3622-0817>.

Веряскина Юлия Андреевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН». 630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8/2; e-mail: fl-31@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3799-9407>.

Кометова Влада Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: vladakometova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>.

Шарафутдинов Марат Гакифович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kafedra_onko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8782-4111>.

Образец цитирования

Торосян М.Х., Шевченко Т.В., Родионов В.В., Савинов Ю.Г., Веряскина Ю.А., Кометова В.В., Шарафутдинов М.Г. Прогностическая модель возникновения рецидива у пациенток с люминальным HER2-негативным раком молочной железы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 61–73. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-61-73.

PREDICTIVE RELAPSE MODEL IN PATIENTS WITH LUMINAL HER2-NEGATIVE BREAST CANCER

M.Kh. Torosyan¹, T.V. Shevchenko¹, V.V. Rodionov^{1,2}, Yu.G. Savinov¹,
Yu.A. Veryaskina³, V.V. Kometova², M.G. Sharafutdinov¹

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³ Institute of Molecular and Cellular Biology, Novosibirsk, Russia

Luminal HER2-negative breast cancer (BC) detected at early stages is characterized by a relatively favorable course. However, in some cases, there may be a relapse of the disease regardless of the treatment.

The aim of the study was to identify predictors of recurrence of primary resectable luminal HER2-negative breast cancer.

Materials and Methods. The authors examined biopsies of patients' breast tumors (n=158) with luminal HER2-negative breast cancer, stage T1-2N0-1M0, as well as anamnestic data of patients. All women were divided into 2 groups: with disease recurrence within the next 5 years after surgery (n=53) and relapse-free patients (n=105). Macroscopic tumor characteristics, its malignancy, total malignancy score, Nottingham prognostic index, Ki-67, expression of receptors for estrogen and progesterone and their influence on relapse were studied. The authors analyzed expression levels of miRNA (miRNA-21, miRNA-221, miRNA-222, miRNA-155, miRNA-205, miRNA-20a, miRNA-125b, miRNA-146b, miRNA-200a) in tumor tissues. Statistical data processing was performed using Statistica 7 (StatSoft Inc., USA) and MedCalc (version 15.2) software.

Results. Comparative analysis of miRNA expression levels between groups of patients with recurrent breast cancer (n=21) and relapse-free patients (n=20) revealed a statistically significant increase in the expression levels of miRNA-21, miRNA-205, miRNA-146b, and miRNA-200a in the group with recurrent disease. The authors established the predictive role of the ratios of the expression levels of potentially oncogenic and tumor suppressive miRNA-21/miRNA-155 and miRNA-21/miRNA-205, as well as the role of miRNA-20a in breast cancer recurrence in combination with Ki-67, disease stage, and primary tumor size. Based on the data obtained, they developed a prognostic model to determine the recurrence of primary operable luminal HER2-negative breast cancer.

Conclusion. The created prognostic model allows to clearly stratify the prognosis of primary operable luminal HER2-negative breast cancer.

Keywords: primary resectable luminal breast cancer without HER2 overexpression, recurrence prognosis, miRNA.

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

References

1. Abil'taeva A.A., Adylkhanov T.A., Mysaev A.O. Molekulyarnyy tip raka molochnoy zhelezy kak prognosticheskiy faktor metastazirovaniya (obzor literatury) [Molecular type of breast cancer as a metastasis predictor (literature review)]. *Nauka i zdavookhranenie*. 2016; 4: 119–128 (in Russian).

2. Bondarenko I.N., El'khazhzh M.Kh., Chebanov K.O., Prokhach A.V., Bondarenko Yu.N. Rol' molekulyarnykh podtipov opukholy v formirovaniy personifitsirovannykh podkhodov k lecheniyu raka molochnoy zhelezy [Role of molecular tumor subtypes in the formation of personalized approaches to breast cancer treatment]. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 21 (2): 81–84 (in Russian).
3. Starinskiy V.V., Kaprin A.D., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu* [Malignant neoplasms in Russia in 2016]. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center; 2018. 250 (in Russian).
4. Gazhonova V.E., Vinogradova N.N., Zubarev A.V. Skrining raka molochnoy zhelezy: sostoyanie problemy i puti resheniya [Breast cancer screening: State of the problem and solutions]. *Kremlevskaya meditsina*. 2017; 3: 6–11 (in Russian).
5. Pisareva L.F., Spivakova I.O., Lyakhova N.P., Odintsova I.N., Korobkova T.N., Lysenko O.V. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi bol'nym rakom molochnoy zhelezy v Amurskoy oblasti v 1999–2014 gg [Cancer care for patients with breast cancer in the Amur Region in 1999–2014]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2017; 16 (3): 12–18 (in Russian).
6. Monticciolo D.L., Newell M.S., Moy L. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: recommendations from the ACR. *JACR*. 2018; 15 (3): 408–410.
7. Fragomeni S.M., Sciallis A., Jeruss J.S. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2018; 27 (1): 96–100.
8. Albain K.S., Barlow W.E., Shack S. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with nodepositive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 55–65.
9. Appierto V., DiCosimo S., Reduzzi C. How to study and overcome tumor heterogeneity with circulating biomarkers: the breast cancer case. *Seminars in cancer biology*. 2017; 44: 106–116.
10. Azim H.A.Jr., Michiels S., Zagouri F. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann. Oncol*. 2013; 24 (3): 647–654.
11. Bustreo S., Osella-Abate S., Cassoni P. Optimal Ki-67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Research Treatment*. 2016; 157 (2): 363–371.
12. Cardoso F., van't Veer L.J., Bogaerts J. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2016; 375: 717–729.
13. Easton D.F., Pharoah P.D., Antoniou A.C. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372 (23): 2243–2257.
14. Galea M.H., Blamey L.W., Elston C.E. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat*. 1992; 22: 207–219.
15. Chou J., Werb Z. MicroRNAs play a big role in regulating ovarian cancer-associated fibroblasts and the tumor microenvironment. *Cancer Discov*. 2012; 2 (12): 1078–1080.
16. Chu P., Liang A., Jiang A. MiR-205 regulates the proliferation and invasion of ovarian cancer cells via suppressing PTEN/SMAD4 expression. *Oncology letters*. 2018; 15 (5): 7571–7578.
17. Costa P.M., Cardoso A.L., Nobrega C. MicroRNA-21 silencing enhances the cytotoxic effect of the anti-angiogenic drug sunitinib in glioblastoma. *Hum. Mol. Genet*. 2013; 22 (5): 904–918.
18. Dimmeler S., Nicotera P. MicroRNAs in age-related diseases. *EMBO Mol. Med*. 2013; 5 (2): 180–190.
19. Imani S., Zhang X., Hosseinfard H. The diagnostic role of microRNA-34a in breast cancer: a systemic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 2177–2187.
20. Xie X., Hu Y., Fu L. The role of мiPHK-125b-mitochondria-caspase-3 pathway in doxorubicin resistance and therapy in human breast cancer. *Tumor biology*. 2015; 36 (9): 7185–7194.

Received 01 April 2020; accepted 28 October 2020.

Information about the authors

Torosyan Margarita Khachaturovna, Teaching Assistant, Post-Graduate Student, Chair of Oncology and Radiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: mxgirl@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7744-4529>.

Shevchenko Tat'yana Valentinovna, Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Associate Professor, Chair of Information Technologies, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tata_bazh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9258-2172>.

Rodionov Valeriy Vital'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Department of Breast Pathology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Moscow, Akademik Oparin St., 4; Professor, Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>.

Savinov Yuriy Gennad'evich, Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Associate Professor, Department of Applied Mathematics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: uras@aport.ru, pm@ulsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3622-0817>.

Veryaskina Yuliya Andreevna, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cellular Biology, Russian Academy of Sciences. 630090, Russia, Novosibirsk, Akademik Lavrent'ev Ave., 8/2; e-mail: fl-31@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3799-9407>.

Kometova Vlada Vladimirovna, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Pathological Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Moscow, Akademik Oparin St., 4; e-mail: vladakometova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>.

Sharafutdinov Marat Gakifovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Oncology and Radiation Diagnostics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kafedra_onko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8782-4111>.

For citation

Torosyan M.Kh., Shevchenko T.V., Rodionov V.V., Savinov Yu.G., Veryaskina Yu.A., Kometova V.V., Sharafutdinov M.G. Prognosticheskaya model' vznikoveniya retsidiva u patsientok s lyuminal'nym HER2-negativnym rakom molochnoy zhelezy [Predictive relapse model in patients with luminal HER2-negative breast cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2020; 4: 61–73. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-61-73 (in Russian).

УДК 616.34-006.6:616-08-059
DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-74-86

ЭКСПРЕССИЯ ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО И ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРОВ РОСТА В ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА РАННЕГО РЕЦИДИВА

И.А. Богомолова, Д.Р. Долгова, И.И. Антонеева,
Т.П. Генинг, Т.И. Кузнецова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
г. Ульяновск, Россия

Прогностическими факторами, определяющими тактику лечения при колоректальном раке (КРР), являются стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, микросателлитная нестабильность, степень инвазии, индекс пролиферативной активности. При этом оценка эффективности адъювантной химиотерапии при КРР не предполагает оценку ангиогенных факторов в первичной опухоли.

Цель работы – оценить прогностическую роль экспрессии PDGFAA и VEGFA в опухолевой ткани на II–III стадиях колоректального рака.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования использованы парафиновые блоки первичной опухоли КРР (n=50). С помощью метода ИГХ исследована экспрессия васкулоэндотелиального и тромбоцитарного факторов роста путем расчета ИГХ-балла в опухолевой паренхиме и строме КРР.

Результаты. По результатам ИГХ-окрашивания опухоль КРР экспрессирует факторы VEGFA и PDGFAA в 92 % случаев, в линии резекции – в 37 % образцов. Отличий в экспрессии VEGFA и PDGFAA в опухолевой паренхиме при КРР в зависимости от стадии процесса, степени дифференцировки выявлено не было. Кумулятивный риск прогрессирования заболевания в течение года после операции у больных с КРР II–III стадий при гиперэкспрессии VEGFA+PDGFAA в первичной опухоли выше в 4,9 раза (ДИ 2,123–11,089, p=0,011) по сравнению с группой пациентов со сниженной продукцией изученных ангиогенных факторов.

Выводы. Полученные данные позволяют предполагать, что коэкспрессия ангиогенных факторов VEGFA и PDGFAA в опухоли может отражать исходный профиль КРР в отношении неоангиогенеза. При ИГХ-балле VEGFA и/или PDGFAA выше или равном 6 возрастает риск рецидива заболевания в течение 1 года от момента начала наблюдения, что является неблагоприятным прогностическим фактором.

Ключевые слова: колоректальный рак, васкулоэндотелиальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, адъювантная химиотерапия.

Введение. Колоректальный рак (КРР) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости в мире и РФ, причем в последние 10 лет отмечается неуклонная тенденция к росту заболеваемости. Среднегодовой прирост заболеваемости в период 2008–2018 гг. составил 1,47 % (стандартизированные показатели на 100 тыс. населения), заболеваемость КРР в России в этот период возросла с 77,6 до 111,6 на 100 тыс. населения [1, 2].

Адъювантная полихимиотерапия (АХТ) по схемам FOLFOX и HELOX, являясь стан-

дартом лечения КРР на II–III стадиях заболевания после проведенного радикального оперативного вмешательства, сопровождается низкой ожидаемой эффективностью. Значительная часть пациентов, особенно на III стадии заболевания, не получает преимуществ от АХТ, что приводит в 30 % случаев к возникновению отдаленного метастазирования в течение 1 года после окончания лечения. В исследовании PETACC-8 эффективность АХТ не была установлена и не меняла значений безрецидивной выживаемости [3]. Проблема ранних рецидивов при стандартном химиоте-

рапевтическом подходе при КРР состоит в том, что назначение АХТ на II–III стадиях заболевания в настоящее время проводят без определения каких-либо предиктивных молекулярно-генетических маркеров чувствительности опухоли. В 30 % случаев это приводит к использованию малоэффективных препаратов, развитию выраженных побочных эффектов и вторичной химиорезистентности. Прогностическими факторами, определяющими тактику лечения при КРР, являются стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, микросателлитная нестабильность, степень инвазии, индекс пролиферативной активности [4]. Клиническими маркерами для оценки эффективности полихимиотерапии (ПХТ) являются определение СА19/9 и РЭА в сыворотке крови пациентов с КРР в динамике лечения, однако чувствительность данного метода невелика.

Семейство факторов роста тромбоцитов (PDGF) включает 5 изоформ специфических лигандов: PDGF-AA, PDGFAB, PDGFBB, PDGFCC и PGDFDD, которые взаимодействуют с тремя димерами их рецепторов и инициируют комплексный сигнальный каскад MAP-киназы. Показано, что PDGF являются важными факторами для нормального роста и деления тканей, участвующих в формировании кровеносных сосудов. При этом сигнальный путь PDGFs/PDGFRs` участвует в ангиогенезе в основном за счет перicyтов и гладкомышечных клеток сосудов. Каскад MAP-киназы, инициируемый PDGF, активирует специфические гены, участвующие в ангиогенезе, пролиферации, инвазии и метастазировании [5].

Существует точка зрения, что тромбоцитарный фактор роста регулирует миграцию, инвазию, пролиферацию, апоптоз и метастазирование в различных раковых клетках. Сверхэкспрессия PDGFD наблюдается при ряде злокачественных новообразований человека, включая рак груди, простаты и поджелудочной железы. Также показано, что PDGFD активируется не только в тканях при КРР, но также и в клеточных линиях КРР [6]. Результаты исследований, выполненных на клеточной линии рака толстой кишки DLD-1, позволили авторам представить инициацию КРР с

экспрессией TGFb, который секретируется клетками КРР, активирует рецепторы TGFb в опухолевых клетках и усиливает экспрессию PDGFD. Последний активирует сверхэкспрессию рецепторов PDGFR в опухолевых клетках. Таким образом, процесс замыкается на аутокринных или паракринных механизмах. Далее, по мнению авторов, PDGFRb активирует сигнальную молекулу FP3 в мембране; в итоге THBS4 секретируется во внеклеточное пространство и индуцирует адгезию, ангиогенез и пролиферацию в опухоли [7].

В то же время, по данным ряда авторов, не наблюдалось различий в тканевых уровнях экспрессии PDGFD в опухолевых и нормальных тканевых лизатах при КРР [8], либо экспрессия белка PDGFD была сильнее в нормальной ткани по сравнению с опухолевой тканью [9].

Показано, что экспрессия PDGFB в основном локализовалась как в нормальных эпителиальных клетках, выстилающих кровеносные сосуды, так и в связанных с опухолью стромальных клетках злокачественного микроокружения. А экспрессия активированной формы рецептора rhPDGFR-b наблюдалась как в эпителиальных клетках нормальной ткани, так и в строме опухолевой ткани [10, 11].

Роль VEGF в прогрессировании КРР трудно переоценить. Анти-VEGF-терапия входит в стандарт лечения. В то же время при локализованном процессе антиангиогенные препараты не демонстрируют должной эффективности [12, 13]. При этом вклад VEGF в канцерогенез КРР не ограничивается стимуляцией ангиогенеза и васкулогенной мимикрии [14]. В исследованиях *in vitro* показано, что ингибирование внутриклеточной передачи сигналов VEGF сильно подавляет миграцию и инвазию опухолевых клеток, воздействуя на белки, участвующие в подвижности клеток [15]. В то же время данные литературы о прогностической ценности VEGFA противоречивы [16].

Цель исследования. Оценить прогностическую роль экспрессии PDGFAA и VEGFA в опухолевой ткани КРР.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование выполнено на базе ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер

г. Ульяновска (УОКОД). Исследуемая группа пациентов имела верифицированный рак толстого кишечника, подтвержденный гистологическим исследованием опухоли до проведения специального лечения. За период 2014–2018 гг. отобрана группа пациентов (n=50), проходивших лечение в ГУЗ УОКОД и подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Описание клинико-морфологических параметров опухоли в исследуемой группе пациентов с КРР представлено в табл. 1. В большинстве случаев опухоль локализовалась в левой половине ободочной кишки и прямой кишке – 74 % (n=37), локализация опухоли в правом отделе встретилась в 26 % случаев (n=13) (табл. 1). Общее состояние пациентов оценивалось по 4-балльной шкале ECOG и на момент прохождения специального лечения не превышало 2 баллов. Ожидаемая продолжительность жизни у всех пациентов была не менее 12 мес. АХТ по схеме: 5-фторпиримидины + оксалиплатин (FOLFOX/XELOX) – всем пациентам назначалась через 4–6 нед. после операции. Оценка клинической эффективности лечения проводилась каждые 2 мес. (4 курса FOLFOX / 2 курса XELOX), а также после завершения всех курсов АХТ. План обследования включал общеклинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, кровь на РЭА, СА 19/9, лучевые методы (рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства). При сомнительных результатах стандартных методов обследования выполнялась мультиспиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки, брюшной полости, ма-

лого таза с внутривенным контрастированием. По окончании лечения пациенты находились под динамическим наблюдением врача-онколога с периодическим контрольным обследованием в соответствии со стандартными критериями ВОЗ.

Учитывая промежуток времени от момента окончания АХТ до прогрессирования заболевания все пациенты были разделены на группы:

- платиночувствительные – длительность бесплатинового интервала более 6 мес.;
- платинорезистентные – длительность бесплатинового интервала менее 6 мес.;
- платинорефрактерные – прогрессирование процесса во время АХТ или в течение одного месяца после лечения.

Анализировалась безрецидивная выживаемость – промежуток времени с момента начала ПХТ до развития рецидива или появления метастазов. Время до прогрессирования заболевания определялось как промежуток времени от момента начала наблюдения до даты фиксирования рецидива или метастазирования опухоли.

Критериями исключения из исследования стали: IV стадия заболевания, отдаленные метастазы, предоперационная лучевая или химиолучевая терапия, АХТ только фторпиримидинами, соматические заболевания в стадии декомпенсации, противопоказания к проведению ПХТ, «положительный» край резекции при гистологическом исследовании опухоли.

Все исследования проводились после одобрения локальным этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол № 9 от 15.09.2017).

Таблица 1
Table 1

Характеристика больных КРР, включенных в экспериментальную группу
Characteristics of CRC patients included in the experimental group

Показатель Characteristic	Количество Number
Пол: Gender: мужской male женский female	25 (50 %) 25 (50 %)
Возраст: Age: 25–44 45–59 60–75	7 (14 %) 26 (54 %) 17 (32 %)
Стадия заболевания: Disease status: II III	13 (26 %) 37 (74 %)
Локализация опухоли: Tumor localization: C18 C19 C20	32 (64 %) 3 (6 %) 15 (30 %)
Степень дифференцировки опухоли (G): Tumor grade (G): низкодифференцированная (G3) high (G3) умеренно дифференцированная (G2) moderate (G2) высокодифференцированная (G1) low (G1)	4 (8 %) 21 (42 %) 13 (26 %)
Показатель T: T score: 2 3 4	2 (4 %) 33 (66 %) 15 (30 %)
Показатель N: N score: 0 1 2	20 (36 %) 24 (50 %) 6 (14 %)
Наличие мутаций EGFR-сигнального пути (nRAS, KRAS, BRAF): EGFR signaling pathway mutations (nRAS, KRAS, BRAF): есть yes нет no	21 (42 %) 29 (58 %)

ИГХ-исследование выполнялось на парафиновых срезах опухолевой ткани. Срезы толщиной 5 мкм, содержащие не менее 70–80 % клеток аденокарциномы толстого кишечника, переносились на предметные стекла SuperFrost. Затем срезы в горизонтальном положении помещались в термостат на 30 мин при температуре 60 °С. Инкубация с первичными антителами (табл. 2) проводилась в течение 45 мин при комнатной температуре. В качестве визуализирующей системы использовали H-Gistofain Simple Stain Max (Nicheirei, Yapan) в комплексе с DAB. В качестве позитивного контроля – ткань почки. Полуколичественная оценка проводилась с помощью рас-

чета ИГХ-балла, представляющего собой произведение баллов процента и интенсивности положительно окрашенных опухолевых/стромальных клеток [17, 18]. Количество положительно окрашенных клеток оценивалось следующим образом: нет положительных клеток – 0 баллов; 1–25 % – 1 балл; 26–50 % – 2 балла; 50 % и более – 3 балла. Интенсивность ИГХ-окрашивания определялась по следующим критериям: отсутствие окрашивания – 0; слабая – 1; умеренная – 2; сильная – 3. Таким образом, ИГХ-балл в образцах опухоли КРР варьировал от 0 до 9. В качестве внутреннего контроля использовался образец нормальной слизистой оболочки толстой кишки (n=5).

Таблица 2

Table 2

Характеристика использованных первичных антител

Characteristics of the primary antibodies used

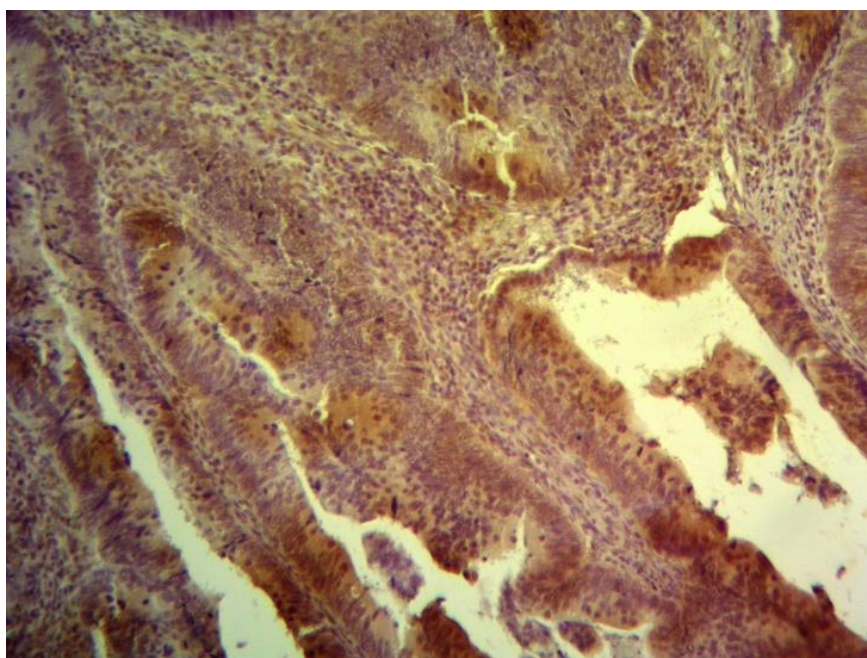
Антитела Antibody	Разведение, концентрация Dilution, concentration	Каталожный номер, фирма производитель Catalog number, manufacturer
VEGFA (Rabbit Polyclonal antibody to VEGF) (Vascular endothelial growth factor A)	1:800 1,36 mg/ml	GTX102643 GeneTek, USA
PDGFAA (Rabbit Polyclonal antibody to PDGFAA) (Platelet Derived Growth Factor AA)	1:250 0,31 mg/ml	PAA523Hu01 Cloud Clone, USA

Результаты. С целью оценки комплексного влияния ангиогенных факторов в опухоли на время до прогрессирования у больных с КРР II–III стадий был использован ИГХ-балл, учитывающий и VEGFA-, и PDGFAA-статус. ИГХ-балл, равный или более 6, указывает на умеренную или сильную экспрессию белка более чем в 50 % опухолевых клеток (рис. 1, 2).

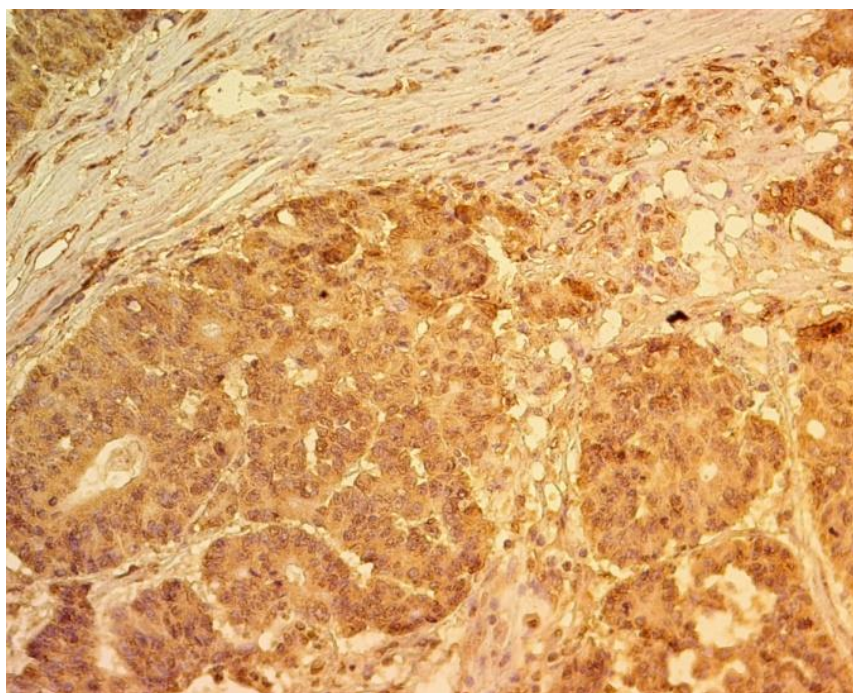
Нами установлено, что в 92 % случаев опухоль КРР экспрессирует VEGFA и PDGFAA, в линии резекции – в 37 % образцов. При ИГХ-реакции опухолевая паренхима в большинстве препаратов окрашивается од-

нородно, включая от 50 до 100 % опухолевых клеток. Строма в подавляющем числе случаев окрашена диффузно, очагово и менее интенсивно. Яркую позитивную реакцию дают отдельные клетки микроокружения (фибробласты, лимфоциты).

Отличий в экспрессии VEGFA и/или PDGF-AA в опухолевой паренхиме при КРР в зависимости от стадии процесса, степени дифференцировки выявлено не было. При разделении пациентов с КРР на группы по чувствительности к препаратам платины отличий между ИГХ-баллами по VEGFA и PDGFAA также не установлено (рис. 3).



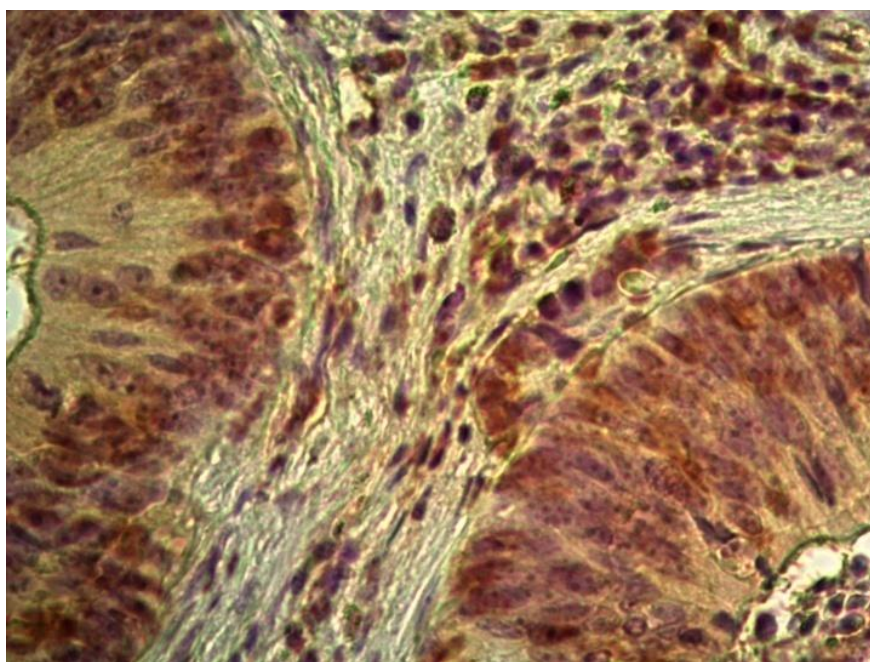
А А



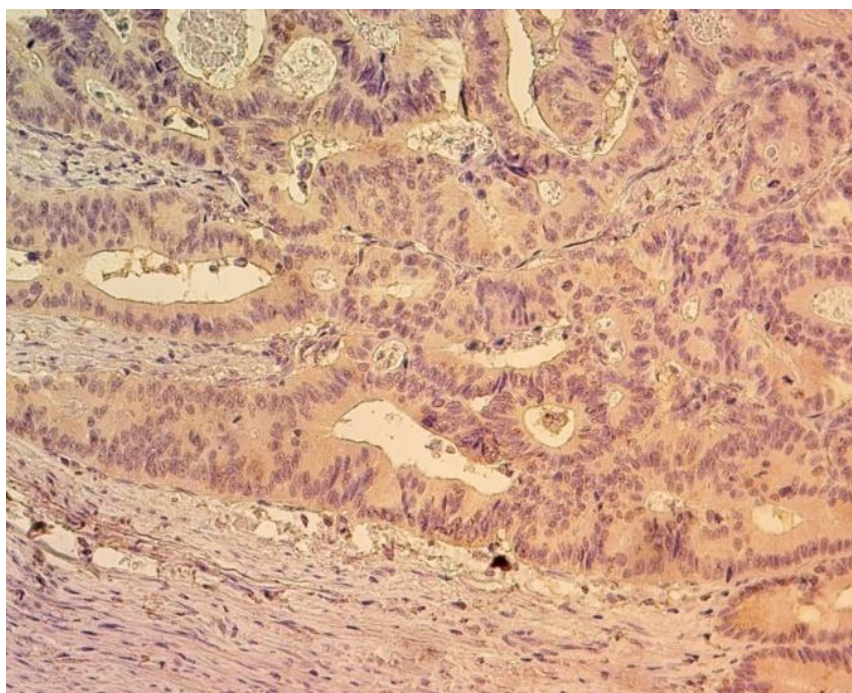
Б В

Рис. 1. ИГХ-реакция для VEGFA в аденокарциноме толстой кишки:
А – неоднородное умеренное цитоплазматическое окрашивание опухоли, $\times 400$;
Б – выраженная ИГХ-реакция, $\times 400$

Fig. 1. IHC staining for VEGFA in colon adenocarcinoma:
А – non-homogeneous moderate cytoplasmic tumor staining, $\times 400$;
В – strong IHC staining, $\times 400$



А А



Б В

Рис. 2. ИГХ-реакция для PDGFAA:

А – умеренная цитоплазматическая и ядерная реакция в умеренно дифференцированной аденокарциноме толстого кишечника при отсутствии стромального окрашивания (ИГХ-балл равен 6), ×1000;

Б – слабая однородная реакция (ИГХ-балл равен 3), ×400

Fig. 2. IHC staining for PDGFAA:

A – moderate cytoplasmic and nuclear staining in moderately differentiated colon adenocarcinoma without stromal staining (IHC score = 6), ×1000;

B – weak homogeneous staining in adenocarcinoma cells (IHC score = 3), ×400

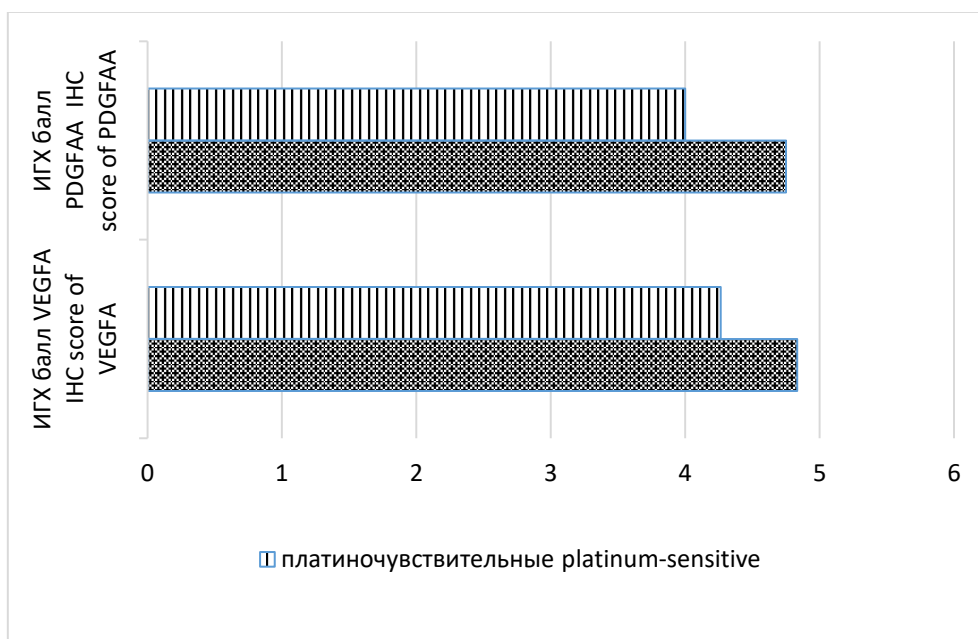


Рис. 3. ИГХ-балл VEGFA и PDGFAA в первичной опухоли КРП в группах пациентов с разной платиновичувствительностью

Fig. 3. IHC score for VEGFA and PDGFAA in primary CRC tumor in patients with different platinum sensitivity

Анализ выживаемости по Каплану–Майеру в зависимости от ИГХ-балла, учитывающий суммарный экспрессионный профиль VEGFA и/или PDGFAA, свидетельствует о выраженном укорочении времени без прогрессирования у тех пациентов с КРП II–III стадий,

у которых в первичной опухоли ИГХ-балл составил 6 и более. Медиана показателя выживаемости в группе пациентов с ИГХ-баллом менее 6 не была достигнута, с ИГХ-баллом от 6 составила 12 мес. (log-rank-критерий $p=0,0003$) (рис. 4).

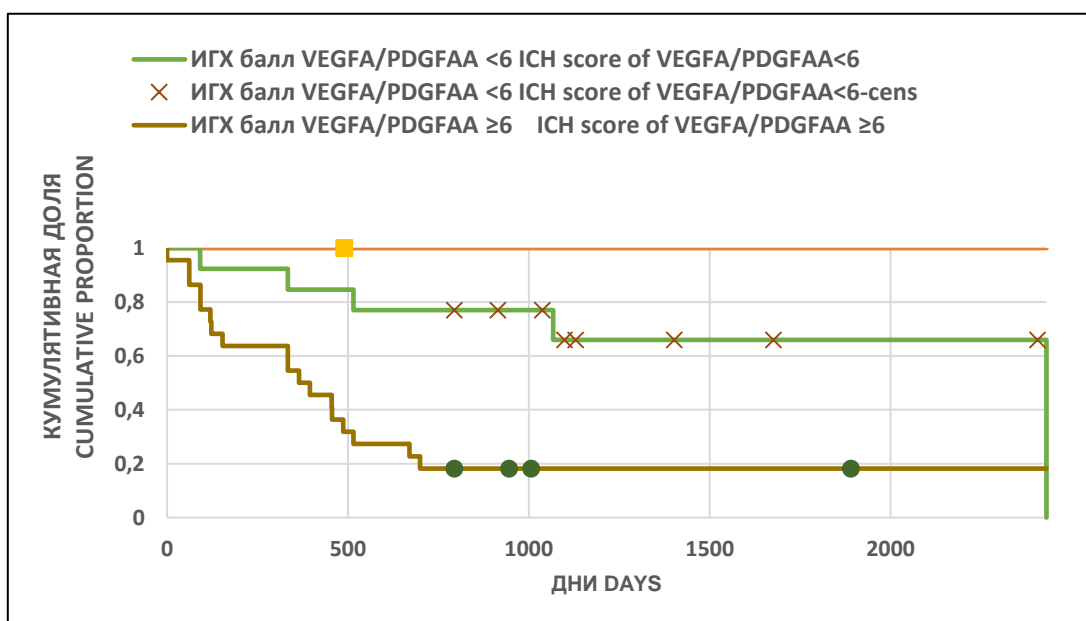


Рис. 4. Кривая выживаемости без прогрессирования больных с КРП в зависимости от ИГХ-балла VEGFA/PDGFAA в опухоли

Fig. 4. Curve of progression-free survival in CRC patients depending on the IHC score for VEGFA/PDGFAA in the tumor tissue

Кумулятивный риск прогрессирования заболевания в течение года после операции у больных с КРР II–III стадий при гиперэкспрессии VEGFA+PDGFAA в первичной опухоли оказался выше в 4,9 раза (ДИ 2,123–11,089, $p=0,011$) по сравнению с группой пациентов со сниженной продукцией изученных ангиогенных факторов.

Обсуждение. Патогенез КРР связан с процессами активации онкогенов и инактивации антионкогенов. Полученные нами результаты, подтверждающие значимое усиление экспрессии PDGF в опухолевой ткани по сравнению с парными нормальными образцами ткани толстого кишечника, позволяют предполагать важную роль фактора роста тромбоцитов в канцерогенезе толстой кишки.

Среди ряда факторов, участвующих в ангиогенезе, VEGFA широко исследован в качестве прогностических маркеров, но его значимость в прогнозировании исхода больных КРР довольно спорная. Действительно, в то время как некоторые исследования показывают связь между сверхэкспрессией VEGFA и плохими исходами КРР [19–21], другие демон-

стрируют, что либо VEGFA не имеет значительной прогностической ценности у пациентов с КРР [22–25], либо он предполагает прогностическую значимость только в сочетании с другими факторами [26, 27]. Нами обнаружена положительная связь средней силы по Пирсону между процентом позитивно окрашенных опухолевых клеток к VEGFA и PDGFAA ($R=0,461$; $p=0,026$). Коэкспрессия ангиогенных факторов в опухоли может отражать исходный профиль КРР в отношении неоангиогенеза.

Заключение. Гиперэкспрессия VEGFA и PDGFAA в опухоли является фактором неблагоприятного прогноза при КРР и связана с высокой частотой рецидивов и возникновения опухолевых диссеминатов на фоне или в течение одного года после проведения АХТ. Опухолевые клетки при аденокарциноме толстого кишечника одновременно экспрессируют эти белки, включенные в процесс васкуляризации на разных этапах неоангиогенеза. Представляется целесообразной совместная ИГХ-оценка этих факторов, что имеет прогностическую значимость в отношении эффективности АХТ на II–III стадиях КРР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2019. 236.
2. Федянин М.Ю. Адьювантная терапия больных раком толстой кишки II стадии – трудное решение для химиотерапевта. Злокачественные опухоли. 2019; 9 (3s1): 15–22.
3. Laurent-Puig P., Marisa L., Taieb J. Colon cancer molecular subtype intratumoral heterogeneity and its prognostic impact: An extensive molecular analysis of the PETACC-8. *Annals of Oncology*. 2018; 29 (suppl. 8): 60.
4. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO classification of tumors the digestive system. Vol. 3. 4th Edition. Lyon; 2010. 417.
5. Roberta M., Manzat S., Balacescu L., Gherman C., Chira R.I., Craiu A., Mircea P.A., Lisencu C., Balacescu O. The Role of PDGFs and PDGFRs in Colorectal Cancer. *Mediators of Inflammation*. 2017; 2017: 4708076.
6. Jiang B., Chen J., Yuan W., Ji J., Liu Z., Wu L., Tang Q., Shu X. Platelet-derived growth factor-D promotes colorectal cancer cell migration, invasion and proliferation by regulating Notch1 and matrix metalloproteinase-9. *Oncology Letters*. 2018; 15 (2): 1573–1579.
7. Kim M.S., Choi H.S., Wu M. Potential Role of PDGFR β -Associated THBS4 in Colorectal Cancer Development. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (9): 2533.
8. Chen J., Yuan W., Wu L., Tang Q., Xia Q., Ji J. PDGF-D promotes cell growth, aggressiveness, angiogenesis and EMT transformation of colorectal cancer by activation of Notch1/Twist1 pathway. *Oncotarget*. 2017; 8 (6): 9961–9973.
9. Olsen R.S., Dimberg J., Geffers R., Wågsäter D. Possible Role and Therapeutic Target of PDGF-D Signalling in Colorectal Cancer. *Cancer Invest*. 2019; 37 (2): 99–112.

10. Lindmark G., Sundberg C., Glimelius B., Pahlman L., Rubin K., Gerdin B. Stromal expression of platelet-derived growth factor beta-receptor and platelet-derived growth factor B-chain in colorectal cancer. *Lab. Invest.* 1993; 69 (6): 682–689.
11. Sundberg C., Ljungstrom M., Lindmark G., Gerdin B., Rubin K. Microvascular pericytes express platelet-derived growth factor-beta receptors in human healing wounds and colorectal adenocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 1993; 143 (5): 1377–1388.
12. Федянин М.Ю., Gladkov O.A., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. 2019; 9 (3s2): 324–364.
13. Chibaudel B., Henriques J., Rakez M., Brenner B., Won Kim T., Martinez-Villacampa M., Gallego-Plazas J., Cervantes A., Shim K., Jonker D., Guerin-Meyer V., Mineur L., Banzi C., Dewdney A., Dejthevaporn T., Bloemendal H., Roth A., Moehler M., Aranda E., Cutsem E.V., Taberero J., Schmoll H.-J., Hoff P., André T., de Gramont A. Association of Bevacizumab Plus Oxaliplatin-Based Chemotherapy With Disease-Free Survival and Overall Survival in Patients With Stage II Colon Cancer: A Secondary Analysis of the AVANT Trial. *JAMA Network Open.* 2020; 3 (10): e2020425.
14. Lizárraga-Verdugo E., Avendaño-Félix M., Bermúdez M., Ramos-Payán R., Pérez-Plasencia C. Cancer Stem Cells and Its Role in Angiogenesis and Vasculogenic Mimicry in Gastrointestinal Cancers. *Frontiers in oncology.* 2020; 10: 413.
15. Bhattacharya R., Fan F., Wang R., Ye X., Xia L., Boulbes D., Ellis M.L. Intracrine VEGF signalling mediates colorectal cancer cell migration and invasion. *Br. J. Cancer.* 2017; 117: 848–855.
16. Dinami R., Porru M., Amoreo C.A., Sperduti I., Mottolese M., Buglioni S., Marinelli D., Maugeri-Saccà M., Sacconi A., Blandino G., Leonetti C., Di Rocco G., Verdina A., Spinella F., Fiorentino F., Ciliberto G., Biroccio A., Zizza P. TRF2 and VEGF-A: an unknown relationship with prognostic impact on survival of colorectal cancer patients. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2020; 39: 111.
17. Medves S., Duhoux F., Ferrant A., Toffalini F., Ameye G., Libouton J.-M., Poirer H.A., Demoulin J.-B. KANK1, a candidate tumor suppressor gene, is fused to PDGFRB in an imatinib responsive myeloid neoplasm with severe thrombocytopenia. *Leukemia.* 2010; 24: 1052–1055.
18. Terris B., Scoazec J.Y., Rubbia L., Bregeaud L., Pepper M.S., Ruzniewski P., Belghiti J., Fléjou J., Degott C. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. *Histopathology.* 1998; 32: 133–138.
19. Kang S.M., Maeda K., Onoda N., Chung Y.S., Nakata B., Nishiguchi Y., Sowa M. Combined analysis of p53 and vascular endothelial growth factor expression in colorectal carcinoma for determination of tumor vascularity and liver metastasis. *Int. J. Cancer.* 1997; 74 (5): 502–507.
20. Zafirellis K., Agogiannis G., Zachaki A., Gravani K., Karameris A., Kombouras C. Prognostic significance of VEGF expression evaluated by quantitative immunohistochemical analysis in colorectal cancer. *J. Surg. Res.* 2008; 147 (1): 99–107.
21. Des Guetz G., Uzzan B., Nicolas P., Cucherat M., Morere J.F., Benamouzig R., Breau J.-L., Perret G.-Y. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br. J. Cancer.* 2006; 94 (12): 1823–1832.
22. Lee J.C., Chow N.H., Wang S.T., Huang S.M. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer patients. *Eur. J. Cancer.* 2000; 36 (6): 748–753.
23. Takahashi Y., Tucker S.L., Kitadai Y., Koura A.N., Bucana C.D., Cleary K.R., Ellis L.M. Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer. *Arch. Surg.* 1997; 132 (5): 541–546.
24. Zheng S., Han M.Y., Xiao Z.X., Peng J.P., Dong Q. Clinical significance of vascular endothelial growth factor expression and neovascularization in colorectal carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9 (6): 1227–1230.
25. Zygon J., Szajewski M., Kruszewski W.J., Rzepko R. VEGF, Flt-1, and microvessel density in primary tumors as predictive factors of colorectal cancer prognosis. *Mol. Clin. Oncol.* 2017; 6 (2): 243–248.
26. Saad R.S., Liu Y.L., Nathan G., Celebrezze J., Medich D., Silverman J.F. Endoglin (CD105) and vascular endothelial growth factor as prognostic markers in colorectal cancer. *Mol. Pathol.* 2004; 17 (2): 197–203.
27. Martins S.F., Reis R.M., Rodrigues A.M., Baltazar F., Filho A.L. Role of endoglin and VEGF family expression in colorectal cancer prognosis and anti-angiogenic therapies. *World J. Clin. Oncol.* 2011; 2 (6): 272–280.

Авторский коллектив

Богомолова Ирина Александровна – ассистент кафедры физиологии и патофизиологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: 73bogomolova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3331-8632>.

Долгова Динара Ришатовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>.

Антонеева Инна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: aii72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Генинг Татьяна Петровна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии и патофизиологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Naum-53@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5117-1382>.

Кузнецова Татьяна Ивановна – кандидат биологических наук, доцент кафедры морфологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0909-734X>.

Образец цитирования

Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Генинг Т.П., Кузнецова Т.И. Экспрессия васкулоэндотелиального и тромбоцитарного факторов роста в первичной опухоли колоректального рака как фактор прогноза раннего рецидива. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 74–86. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-74-86.

EXPRESSION OF VASCULOENDOTHELIAL AND PLATE GROWTH FACTORS IN PRIMARY COLORECTAL TUMOR AS A PREDICTOR OF EARLY RECURRENCE

I.A. Bogomolova, D.R. Dolgova, I.I. Antoneeva, T.P. Gening, T.I. Kuznetsova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The prognostic factors that determine colorectal cancer (CRC) treatment are disease status, tumor grade, microsatellite instability, invasion degree, and the index of proliferative activity. However, the assessment of the adjuvant chemotherapy in colorectal cancer does not imply the assessment of angiogenic factors in a primary tumor.

The aim of the paper is to evaluate the prognostic role of PDGFAA and VEGFA expression in tumor tissue of stages II/III colorectal cancers.

Materials and Methods. Paraffin blocks of primary CRC tumor (n=50) were used as study material. Immunohistochemistry (IHC) was used to examine the expression of vasculoendothelial and platelet growth factors and calculate IHC score in the tumor parenchyma and CRC stroma.

Results. According to IHC staining, CRC tumor expresses VEGFA and PDGFAA factors in 92 % of cases, in the resection line – in 37 % of the samples. There were no differences in VEGFA and PDGFAA expression in tumor parenchyma in CRC, depending on the process stage and grade degree. The cumulative risk of disease progression within a year after surgery in patients with stage II/III CRC with VEGFA+PDGFAA overexpression in the primary tumor is 4.9 times higher (CI 2.123–11.089, p=0.011) compared to the group of patients with reduced expression of the studied angiogenic factors.

Conclusions. The data obtained suggest that co-expression of angiogenic VEGFA and PDGFAA factors in the tumor may reflect the initial CRC regarding neoangiogenesis. If VEGFA and/or PDGFAA IHC score is more or equal to 6, the risk of disease recurrence within 1 year from the start of medical observation increases, which is an unfavorable prognostic factor.

Keywords: colorectal cancer, vasculoendothelial growth factor, platelet growth factor, adjuvant chemotherapy.

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

References

1. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., red. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena, filial FGBU «NMITs radiologii»; 2019. 236 (in Russian).
2. Fedyanin M.Yu. Ad'yuvantnaya terapiya bol'nykh rakom tolstoy kishki II stadii – trudnoe reshenie dlya khimioterapevta [Adjuvant therapy for stage II colon cancer as a challenge for chemotherapists]. *Zlokachestvennye opukholi*. 2019; 9 (3s1): 15–22 (in Russian).
3. Laurent-Puig P., Marisa L., Taieb J. Colon cancer molecular subtype intratumoral heterogeneity and its prognostic impact: An extensive molecular analysis of the PETACC-8. *Annals of Oncology*. 2018; 29 (suppl. 8): 60.
4. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. *WHO classification of tumors the digestive system*. Vol. 3. 4th Edition. Lyon; 2010. 417.
5. Roberta M., Manzat S., Balacescu L., Gherman C., Chira R.I., Craiu A., Mircea P.A., Lisencu C., Balacescu O. The Role of PDGFs and PDGFRs in Colorectal Cancer. *Mediators of Inflammation*. 2017; 2017: 4708076.
6. Jiang B., Chen J., Yuan W., Ji J., Liu Z., Wu L., Tang, Q., Shu X. Platelet-derived growth factor-D promotes colorectal cancer cell migration, invasion and proliferation by regulating Notch1 and matrix metalloproteinase-9. *Oncology Letters*. 2018; 15 (2): 1573–1579.
7. Kim M.S., Choi H.S., Wu M. Potential Role of PDGFR β -Associated THBS4 in Colorectal Cancer Development. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (9): 2533.
8. Chen J., Yuan W., Wu L., Tang Q., Xia Q., Ji J. PDGF-D promotes cell growth, aggressiveness, angiogenesis and EMT transformation of colorectal cancer by activation of Notch1/Twist1 pathway. *Oncotarget*. 2017; 8 (6): 9961–9973.
9. Olsen R.S., Dimberg J., Geffers R., Wågsäter D. Possible Role and Therapeutic Target of PDGF-D Signalling in Colorectal Cancer. *Cancer Invest*. 2019; 37 (2): 99–112.
10. Lindmark G., Sundberg C., Glimelius B., Pahlman L., Rubin K., Gerdin B. Stromal expression of platelet-derived growth factor beta-receptor and platelet-derived growth factor B-chain in colorectal cancer. *Lab. Invest*. 1993; 69 (6): 682–689.
11. Sundberg C., Ljungstrom M., Lindmark G., Gerdin B., Rubin K. Microvascular pericytes express platelet-derived growth factor-beta receptors in human healing wounds and colorectal adenocarcinoma. *Am. J. Pathol*. 1993; 143 (5): 1377–1388.
12. Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., Rykov I.V., Tryakin A.A. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka obodochnoy kishki i rektosigmoidnogo soedineniya [Practical guidelines for medical treatment of colon and rectosigmoid junction cancer]. *Zlokachestvennye opukholi*. 2019; 9 (3s2): 324–364 (in Russian).
13. Chibaudel B., Henriques J., Rakez M., Brenner B., Won Kim T., Martinez-Villacampa M., Gallego-Plazas J., Cervantes A., Shim K., Jonker D., Guerin-Meyer V., Mineur L., Banzi C., Dewdney A., Dejthevaporn T., Bloemendal H., Roth A., Moehler M., Aranda E., Cutsem E.V., Tabernero J., Schmoll H.-J., Hoff P., André T., de Gramont A. Association of Bevacizumab Plus Oxaliplatin-Based Chemotherapy With Disease-Free Survival and Overall Survival in Patients With Stage II Colon Cancer: A Secondary Analysis of the AVANT Trial. *JAMA Network Open*. 2020; 3 (10): e2020425.
14. Lizárraga-Verdugo E., Avendaño-Félix M., Bermúdez M., Ramos-Payán R., Pérez-Plasencia C. Cancer Stem Cells and Its Role in Angiogenesis and Vasculogenic Mimicry in Gastrointestinal Cancers. *Frontiers in oncology*. 2020; 10: 413.
15. Bhattacharya B., Fan F., Wang R., Ye X., Xia L., Boulbes D., Ellis M.L. Intracrine VEGF signalling mediates colorectal cancer cell migration and invasion. *Br. J. Cancer*. 2017; 117: 848–855.
16. Dinami R., Porru M., Amoreo C.A., Sperduti I., Mottolese M., Buglioni S., Marinelli D., Maugeri-Saccà M., Sacconi A., Blandino G., Leonetti C., Di Rocco G., Verdina A., Spinella F., Fiorentino F., Ciliberto G., Biroccio A., Zizza P. TRF2 and VEGF-A: an unknown relationship with prognostic impact on survival of colorectal cancer patients. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2020; 39: 111.
17. Medves S., Duhoux F., Ferrant A., Toffalini F., Ameye G., Libouton J.-M., Poirel H.A., Demoulin J.-B. KANK1, a candidate tumor suppressor gene, is fused to PDGFRB in an imatinib responsive myeloid neoplasm with severe thrombocytopenia. *Leukemia*. 2010; 24: 1052–1055.

18. Terris B., Scoazec J.Y., Rubbia L., Bregeaud L., Pepper M.S., Ruszniewski P., Belghiti J., Fléjou J., Degott C. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. *Histo-pathology*. 1998; 32: 133–138.
19. Kang S.M., Maeda K., Onoda N., Chung Y.S., Nakata B., Nishiguchi Y., Sowa M. Combined analysis of p53 and vascular endothelial growth factor expression in colorectal carcinoma for determination of tumor vascularity and liver metastasis. *Int. J. Cancer*. 1997; 74 (5): 502–507.
20. Zafirellis K., Agrogiannis G., Zachaki A., Gravani K., Karameris A., Kombouras C. Prognostic significance of VEGF expression evaluated by quantitative immunohistochemical analysis in colorectal cancer. *J. Surg. Res.* 2008; 147 (1): 99–107.
21. Des Guetz G., Uzzan B., Nicolas P., Cucherat M., Morere J.F., Benamouzig R., Breau J.-L., Perret G.-Y. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br. J. Cancer*. 2006; 94 (12): 1823–1832.
22. Lee J.C., Chow N.H., Wang S.T., Huang S.M. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer patients. *Eur. J. Cancer*. 2000; 36 (6): 748–753.
23. Takahashi Y., Tucker S.L., Kitadai Y., Koura A.N., Bucana C.D., Cleary K.R., Ellis L.M. Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer. *Arch. Surg.* 1997; 132 (5): 541–546.
24. Zheng S., Han M.Y., Xiao Z.X., Peng J.P., Dong Q. Clinical significance of vascular endothelial growth factor expression and neovascularization in colorectal carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9 (6): 1227–1230.
25. Zygon J., Szajewski M., Kruszewski W.J., Rzepko R. VEGF, Flt-1, and microvessel density in primary tumors as predictive factors of colorectal cancer prognosis. *Mol. Clin. Oncol.* 2017; 6 (2): 243–248.
26. Saad R.S., Liu Y.L., Nathan G., Celebrezze J., Medich D., Silverman J.F. Endoglin (CD105) and vascular endothelial growth factor as prognostic markers in colorectal cancer. *Mol. Pathol.* 2004; 17 (2): 197–203.
27. Martins S.F., Reis R.M., Rodrigues A.M., Baltazar F., Filho A.L. Role of endoglin and VEGF family expression in colorectal cancer prognosis and anti-angiogenic therapies. *World J. Clin. Oncol.* 2011; 2 (6): 272–280.

Received 19 August 2020; accepted 15 October 2020.

Information about the authors

Bogomolova Irina Aleksandrovna, Teaching Assistant, Chair of Physiology and Pathophysiology, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: 73bogomolova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3331-8632>.

Dolgova Dinara Rishatovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Physiology and Pathophysiology, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>.

Antoneeva Inna Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Oncology and Radiation Diagnostics, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: aii72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Gening Tat'yana Petrovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Physiology and Pathophysiology, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Naum-53@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5117-1382>.

Kuznetsova Tat'yana Ivanovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Morphology, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0909-734X>.

For citation

Bogomolova I.A., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Gening T.P., Kuznetsova T.I. Ekspressiya vaskuloendotelial'nogo i trombotsitarnogo faktorov rosta v pervichnoy opukholi kolorektal'nogo raka kak faktor prognoza rannego retsidiva [Expression of vasculoendothelial and platelet growth factors in primary colorectal tumors as a predictor of early recurrence]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 4: 74–86. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-74-86 (in Russian).

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.1-092.12(470+571)

DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-87-97

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ СТУДЕНТОВ НА НАЧАЛЬНОМ ЭТАПЕ АДАПТАЦИИ К СОЦИАЛЬНО-ЭКОЛОГИЧЕСКИМ УСЛОВИЯМ

А.А. Говорухина¹, А.А. Новоселова¹, Э.Э. Ибрагимова², М.В. Осин¹¹ БУ ВО «Сургутский государственный педагогический университет», г. Сургут, Россия;² ГБОУВО РК «Крымский инженерно-педагогический университет им. Февзи Якубова», г. Симферополь, Россия

Напряженность функционирования сердечно-сосудистой системы является интегральным показателем адаптированности организма к различным факторам (в т.ч. к условиям проживания и обучения).

Цель работы – выявление предикторов развития нарушений сердечно-сосудистой системы студентов на начальном этапе адаптации к условиям проживания и обучения.

Материалы и методы. Обследовано 99 студентов 1-го курса, проживающих в контрастных климатоэкологических условиях (в г. Сургуте, ХМАО-Югра (n=48) и г. Симферополе, Республика Крым (n=51)). Исследование в контрастных регионах проводилось параллельно. Методом ангиосканирования оценены показатели, характеризующие состояние сосудистого русла. Анализ регуляции ритма сердца основан на методе кардиоинтервалографии.

Результаты. Установлено, что значения индекса аугментации, приведенного к частоте пульса 75 уд./мин, индекса отражения и частоты пульса были достоверно выше в группе студентов, проживающих в Республике Крым, что свидетельствует о повышенной жесткости артериальной стенки.

Выводы. Исследование позволило определить наличие предикторов развития нарушений сердечно-сосудистой системы студентов. Для девушек-студенток, проживающих в Республике Крым, к ним можно отнести высокую жесткость стенок крупных сосудов, высокий тонус мелких артерий и величину адаптационного потенциала, соответствующую состоянию напряжения механизмов адаптации. В свою очередь для девушек-студенток, проживающих в ХМАО-Югре, таким предиктором является высокая жесткость мелких артерий.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, адаптация, состояние сосудистого русла, вегетативная регуляция ритма сердца, функциональное состояние организма.

Введение. Существует мнение, что оценка состояния сосудов, в частности определение их жесткости, является интегральным фактором, определяющим сердечно-сосудистые риски [1]. Повреждение артериальной стенки преимущественно связано со старением и повышенным артериальным давлением (АД). Эти изменения могут быть выявлены при неинвазивном измерении артериальной жесткости, центрального артериального давления и отраженной пульсовой волны [2]. Значительное количество работ, посвящен-

ных оценке состояния сосудов и эндотелия, выполнено на лицах пожилого возраста либо на тех, у кого уже диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) [3–5]. Определение дисфункции эндотелия у лиц молодого возраста может свидетельствовать о возможности развития у них в более старшем возрасте таких серьезных заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, инфаркт и т.д. [3, 6]. В связи с этим особого внимания заслуживает состояние сердечно-

сосудистой системы и регуляторных систем студентов-первокурсников [7], вынужденных адаптироваться к новым условиям проживания и обучения. Выбрав для изучения состояния сосудов и вегетативной регуляции две группы студенток, проживающих в контрастных климатоэкологических условиях, мы предполагали, что результаты смогут отразить неблагоприятное влияние среды, а именно что значения параметров, характеризующих состояние сосудистого русла и регуляторных механизмов организма студенток, проживающих на той территории, где воздействие будет наиболее экстремальным (ХМАО), будут значительно уступать аналогичным у студенток, проживающих в Крыму.

Цель исследования. Выявление предикторов развития нарушений сердечно-сосудистой системы студентов на начальном этапе адаптации к условиям проживания и обучения.

Материалы и методы. Выполнено исследование состояния сердечно-сосудистой системы и вегетативной регуляции организма студенток, проживающих в контрастных климатоэкологических условиях. В исследовании приняли участие девушки-студентки, обучающиеся по направлению 44.03.01 «Педагогическое образование», проживающие в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (Сургутский государственный педагогический университет, СурГПУ, $n=48$) и в Республике Крым (Крымский инженерно-педагогический университет, КИПУ, $n=51$). Средний возраст студенток составил $18,50 \pm 0,33$ года. Исследование в разных регионах проводилось параллельно. Студентки, обучающиеся и проживающие в ХМАО-Югре, были мигрантами 1–2-го поколений, не являлись представителями коренных народностей Югры. Все студентки на момент проведения исследования были здоровы, от них было получено информированное согласие. В исследование были включены только те девушки, которые находилась в фолликулиновой фазе менструального цикла.

Артериальное давление регистрировали по стандартной методике при помощи автоматического измерителя АД (тонометра) фирмы Omron. Об уровне адаптации судили по вели-

чине адаптационного потенциала (АП). Величина АП менее 2,1 свидетельствовала об удовлетворительной адаптации, от 2,11 до 3,20 – о напряжении механизмов адаптации, от 3,21 до 4,30 – о неудовлетворительной адаптации. Адаптационный потенциал рассчитывали по формуле Р.М. Баевского [8].

Значения показателей, характеризующих состояние сосудистого русла, определяли при помощи диагностического аппарата «АнгиоСкан – 01П». Сравнение состояния сосудов девушек, проживающих в контрастных климатоэкологических условиях, проводили с использованием индекса $Alp75$, чтобы нивелировать влияние частоты пульса на показатели пульсового давления. Расчет возраста сосудистой системы «АнгиоСкан» производит на основе корреляционного поля зависимости возрастного индекса от возраста испытуемого [9]. По величине индекса стресса, регистрируемого аппаратом «АнгиоСкан», оценивали состояние центров, регулирующих сердечную деятельность (табл. 1).

Оценку вариабельности сердечного ритма производили с помощью аппаратно-программного комплекса «Поли-Спект-8» компании «Нейрософт». Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы Statistica 10.0, для оценки достоверности отличий использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Установлено, что 49,1 % обследованных студенток КИПУ и 35 % обследованных студенток СурГПУ находились в состоянии напряжения механизмов адаптации. Полученные результаты свидетельствуют, что у значительной части обследованных студенток выявлено напряжение компенсаторно-приспособительных систем организма [10–13], обнаружено преобладание гипокINETического типа кровообращения в обеих группах. Наиболее часто такой тип кровообращения встречался у студенток, проживающих в ХМАО-Югре (рис. 1). Он характеризуется большим динамическим диапазоном сердечно-сосудистой системы и наиболее экономичной деятельностью сердца, что может рассматриваться как результат адаптации к условиям Севера [14].

Таблица 1

Table 1

Значения индекса стресса и их соответствие функциональному состоянию организма [9]

Values of stress index and their correlation with the functional state of the body [9]

Значение, у.е. Value, standard unit	Характеристика состояния Characteristics
<50	Возможна аритмия или артефакты, вызванные движением пациента Possible arrhythmia or artefacts caused by patient's movement
50–150	Нормальные значения Normal values
150–500	Повышенный уровень стресса. Эмоциональный стресс, усталость Increased stress levels. Emotional stress, fatigue
500–900	Высокий уровень стресса, который может быть связан с выраженным психоэмоциональным напряжением, длительными стрессовыми ситуациями, заболеваниями ССС High level of stress, which may be associated with severe psycho-emotional stress, prolonged stress, or cardio-vascular disorders
>900	Очень высокий уровень стресса, который отражает выраженное снижение variability пульсовых волн (служит одним из факторов развития хронических заболеваний) Very high level of stress, which reflects a pronounced decrease in the variability of pulse waves (it is one of the factors in the development of chronic diseases)

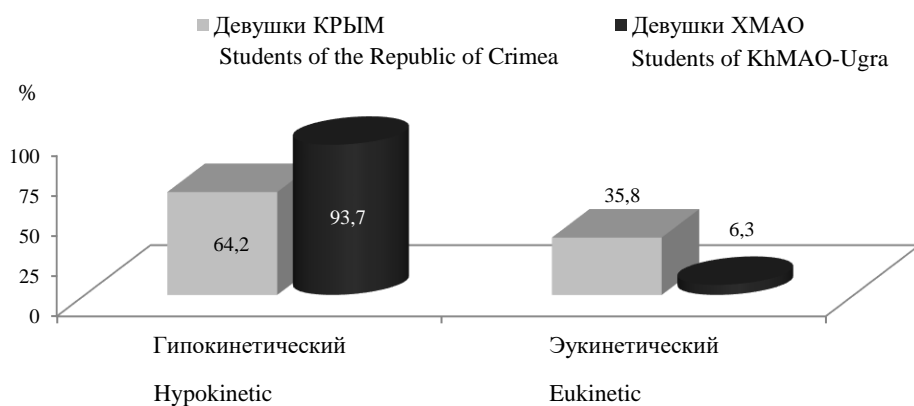


Рис. 1. Распределение студенток по типу кровообращения, %

Fig. 1. Distribution of female students according to circulation type, %

Распределение студенток по частоте пульса представлено на рис. 2. Установлены статистически значимые отличия по этому параметру между студентками двух обследованных групп ($p \leq 0,001$). Так, более 70 % студенток КИПУ, принимавших участие в исследовании, характеризовались частотой пульса

80 и более ударов в минуту, в свою очередь у большинства обследованных студенток СурГПУ (57 %) частота пульса была в диапазоне 60–80 уд./мин.

Показатели, характеризующие состояние сосудистого русла обследованных студенток, представлены в табл. 2.

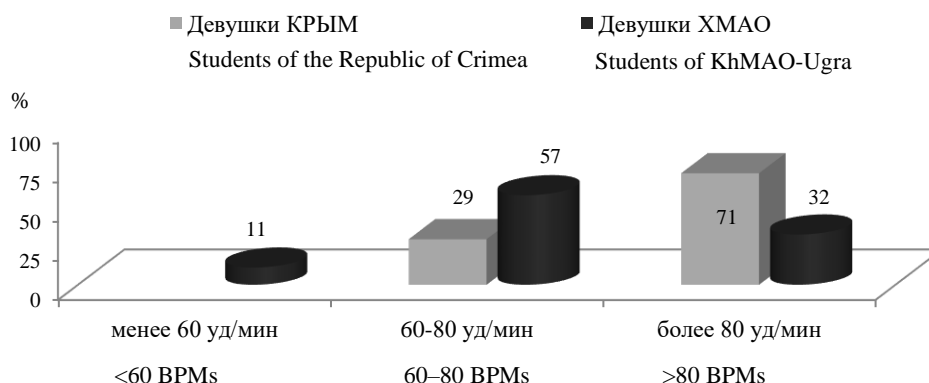


Рис. 2. Распределение студенток, проживающих в контрастных климатоэкологических условиях, по частоте пульса, %

Fig. 2. Distribution of female students living in contrasting climatic and ecological environments according to heart rate, %

Таблица 2

Table 2

Параметры сосудистого русла студенток, проживающих в контрастных климатоэкологических условиях (M±m)

Vascular parameters of female students living in contrasting climatic and ecological environments (M±m)

Показатель Parameters	Студентки Республики Крым (n=51) Students of the Republic of Crimea (n=51)	Студентки ХМАО-Югры (n=48) Students of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra (n=48)
SI, м/с SI, m/s	8,15±0,14	6,81±0,06
Alp75, %	-4,36±3,51	-12,89±0,82**
Alp, %	-11,84±3,14	-14,98±2,56
AGI, у.е. AGI, standard unit	-1,23±0,04	-0,88±0,02
Spa, мм рт. ст. Spa, mm Hg	102,63±1,65	106,84±1,29
RI, %	41,67±4,51	23,21±1,19***

Примечания: 1. SI – индекс жесткости; Alp75 – индекс аугментации, приведенный к частоте пульса 75 уд./мин; Alp – индекс аугментации; AGI – возрастной индекс; Spa – центральное систолическое давление; Ri – индекс отражения.

2. Достоверные различия между группами девушек, проживающих в Республике Крым и ХМАО-Югре, при: ** – $p \leq 0,005$; *** – $p \leq 0,001$.

Note: 1. SI – stiffness index; Alp75 – augmentation index normalized to the pulse rate of 75 BPMs; Alp – augmentation index; AGI – age index; Spa – central systolic pressure; Ri – index of refraction.

2. Differences between female students living in the Republic of Crimea and Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra: ** – $p \leq 0.005$; *** – $p \leq 0.001$.

Обнаружено, что у обследованных студенток КИПУ значения индекса отражения, характеризующего тонус мелких мышечных артерий, достоверно превышали аналогичные показатели студенток СурГПУ. В норме этот

показатель не должен превышать 30 %, а его увеличение может свидетельствовать о начале развития артериальной гипертензии или быть предпосылкой развития хронической сердечной недостаточности.

Оценка артериальной жесткости может быть использована в качестве скрининга для выявления доклинического атеросклероза и определения групп высокого сердечно-сосудистого риска.

Значения индекса аугментации, приведенного к частоте пульса 75 уд./мин, были выше в группе студенток КИПУ. Это свидетельствует о том, что обследованные студентки КИПУ характеризуются высокими значениями жесткости сосудов, что может являться результатом сочетания ряда взаимосвязанных нарушений и приводить к серьезным отрицательным гемодинамическим последствиям.

При анализе типа пульсовой волны, отражающего особенности кровенаполнения артерий, было установлено, что более 30 % обследованных студенток СурГПУ и 13 % обследованных студенток КИПУ характеризовались неудовлетворительным состоянием артериальной стенки (типы волны А и В). Обычно такое состояние наблюдается у пожилых лиц, а также молодых людей при сочетании высокой жесткости крупных проводящих артерий с высоким тонусом мелких артерий.

Существующие возможности оценки сердечно-сосудистого риска, в основе которых лежат хронологический возраст индивидуума и классические факторы риска, имеют ряд

ограничений и часто приводят к недооценке риска в общей популяции, в особенности среди молодых лиц [15]. Сосудистый возраст представляет собой способ выражения риска сердечно-сосудистых осложнений. При наличии у пациента модифицируемых факторов риска он может быть выше хронологического [16]. Возраст сосудистой системы является интегральным показателем и позволяет получить общую оценку состояния сердечно-сосудистой системы. Кроме того, возраст сосудов характеризует состояние мелких артерий, которые обеспечивают оптимальную доставку крови к тканям органов.

Установлено, что ни у одной из обследованных студенток, проживающих в ХМАО, возраст сосудов не соответствовал паспортному возрасту, при этом у 84 % девушек превышение паспортного возраста составляло 15 и более лет.

В свою очередь у 21 % обследованных студенток, проживающих в Республике Крым, установлено соответствие паспортного и сосудистого возрастов. Незначительное превышение возраста сосудов (от 1 года до 9 лет) выявлено у 50,9 % обследованных (рис. 3).

Значения уровня стресса у девушек-студенток, который отражает состояние центров, регулирующих сердечно-сосудистую систему, представлены на рис. 4.

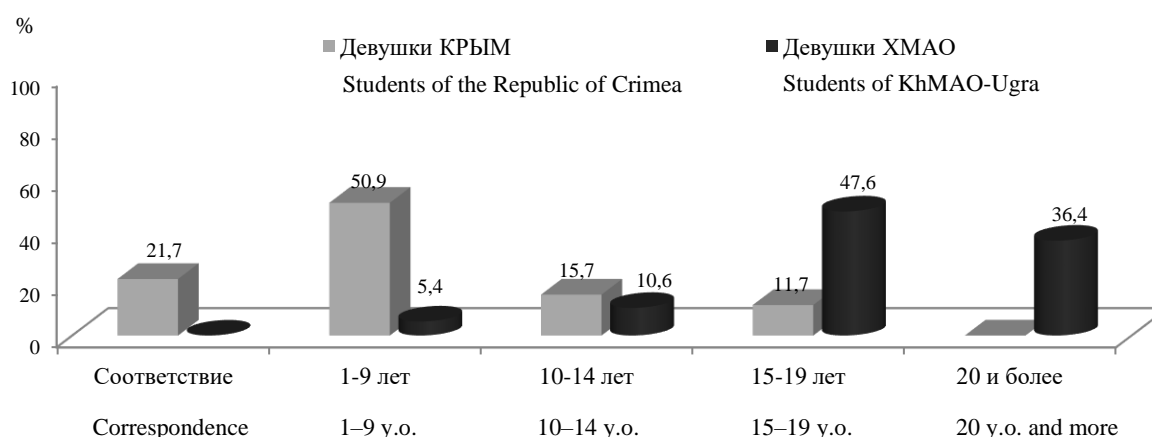


Рис. 3. Частота встречаемости превышения возраста сосудов над паспортным возрастом у обследованных студенток, проживающих в контрастных климатоэкологических условиях, %

Fig. 3. Exceedance of the “vascular age” over the real age in female students living in contrasting climatic and ecological environments, %

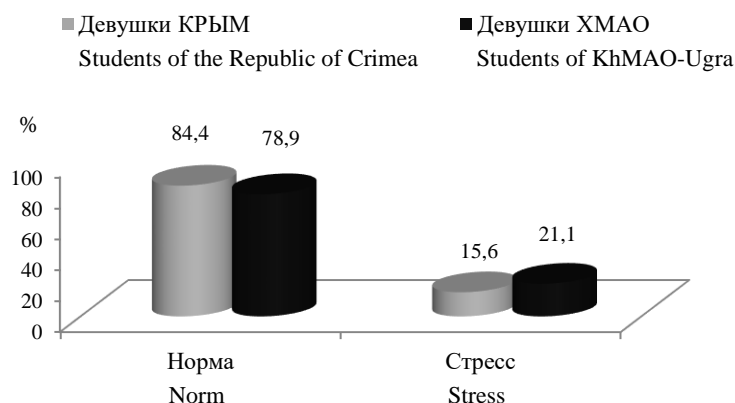


Рис. 4. Распределение студенток, проживающих в контрастных климатоэкологических условиях, по уровню сосудистого стресса, %

Fig. 4. Distribution of female students living in contrasting climatic and environmental conditions by vascular stress level, %

Выявлено наличие сосудистого стресса у 21 % студенток СурГПУ и 15 % студенток КИПУ, что может быть следствием эмоциональных или интеллектуальных нагрузок, поскольку эмоциональное напряжение у студентов выражено в более значительной степени, чем у молодых сверстников других социальных групп [17–20].

Немаловажную роль в оценке адаптации сердечно-сосудистой системы к изменениям среды играет деятельность механизмов регуляции [21–23]. Распределение студенток по типу вегетативного тонуса показало, что наиболее часто встречались девушки с выраженной парасимпатикотонией ($LF/HF < 1,5$)

(86,4 % студенток КИПУ и 89,4 % студенток СурГПУ), что свидетельствует о снижении центрального влияния на автономный контур регуляции. Исходный вегетативный тонус, оцениваемый как вегетативное равновесие (LF/HF от 1,5 до 2,0) был характерен для 13 % обследованных студенток КИПУ, при этом среди студенток СурГПУ на момент проведения исследования состояния вегетативного равновесия выявлено не было.

Значения стресс-индекса и индекса напряжения у студенток КИПУ превышали аналогичные показатели у девушек СурГПУ (табл. 3), что, вероятно, являлось следствием воздействия социально-психологических факторов.

Таблица 3
Table 3

Интегративные показатели регуляторных систем организма студенток, проживающих в контрастных климатоэкологических условиях ($M \pm m$), у.е.

Integrative indicators of the regulatory body systems in female students living in contrasting climatic and ecological environments ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Студентки Республики Крым (n=51) Students of the Republic of Crimea (n=51)	Студентки ХМАО-Югры (n=48) Students of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra (n=48)
ИЦ CI	2,09±0,23	1,67±0,16
ИАПЦ AIPC	1,01±0,1	1,24±0,11
Si	120,08±15,91	68,51±6,88***
ИН SI	97,68±14,31	56,94±5,62**

Примечания: 1. ИЦ – индекс централизации, ИАПЦ – индекс активации подкорковых центров, ИН – индекс напряжения, Si – стресс-индекс.

2. Достоверные различия между группами девушек, проживающих в Республике Крым и ХМАО-Югре, при: ** – $p \leq 0,005$; *** – $p \leq 0,001$.

Note: 1. CI – centralization index, AIPC – activation index of subcortical centers, SI – stiffness index, Si – stress index.

2. Differences between groups of female students living in the Republic of Crimea and Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra: ** – $p \leq 0.005$; *** – $p \leq 0.001$.

Заключение. Таким образом, выполненное исследование позволило определить наличие и вклад предикторов развития нарушений сердечно-сосудистой системы и регуляторных механизмов. Для обследованных студентов, проживающих в Республике Крым, к ним можно отнести высокую степень жесткости крупных сосудов, высокий тонус мелких арте-

рий ($RI \geq 30\%$), а также величину адаптационного потенциала, соответствующую состоянию напряжения механизмов адаптации ($2,11 \leq AP \leq 3,2$). В свою очередь для обследованных студенток, проживающих в ХМАО-Югре, таким предиктором является высокая степень жесткости мелких артерий (вклад волны типа А более 30 %).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Коробко И.Ю., Нечесова Т.А. Ремоделирование артериальной стенки как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Сб. VI Евразийского конгресса кардиологов. М.: ИнтерМедсервис; 2018: 18–19.
2. Palatini P., Casiglia E., Gąsowski J. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 725–739. DOI: 10.2147/VHRM.S25270.
3. Ольбинская Л.И. Общность патогенеза АГ и ХСН. Сердечная недостаточность. 2002; 1: 17–21.
4. Мордвинова Е.В., Ощепкова Е.В. Жесткость сосудистой стенки и функциональное состояние сосудов микроциркулярного русла кожи у лиц средней возрастной группы с артериальной гипертензией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014; 13 (4): 18–27.
5. Витковский Е.Д., Базик И.Ю. Оценка гемодинамических характеристик кровотока сонной артерии при патологической геометрии сосудистого русла. Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. 2016; 7 (101): 205–209.
6. Афинеевская А.Ю., Мальков О.А. Особенности поражения сосудистой стенки и распределения жировой клетчатки у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Вестник «Биомедицина и социология». 2018; 4: 13–16.
7. Прачева А.А., Мальцев В.П. Психофизиологические основы механизмов адаптации организма студентов на начальных этапах вузовского обучения. Современная психология: теория и практика: материалы V Международной научно-практической конференции. 2012: 101–106.
8. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации. М.; 2002. 53.
9. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». Поликлиника. 2012; 2 (1): 70–74.
10. Кривошецов С.Г., Леутин В.П. Системные механизмы адаптации и компенсации. Бюллетень СО РАМН. 2004; 2 (112): 148–153.
11. Красильникова В.А., Колесникова В.В. Влияние дизадаптивных расстройств на метаболические и эндокринные проявления психоземонального стресса у студентов Тывы. Мир науки, культуры, образования. 2010; 5 (24): 286–289.
12. Гребняк Н.П., Якимова К.А., Микрюкова Н.Г. Роль спектральных показателей сердечного ритма в оценке адаптационного потенциала студентов. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016; 4: 46–50.
13. Кириллова Т.Г., Ефимова, Т.Н. Адаптационные механизмы к обучению в вузе студентов академии физической культуры и спорта. Таврический научный обозреватель. 2016; 11 (16): 43–45.

14. Оляшев Н.В., Варенцова И.А., Пушкина В.Н. Показатели кардиореспираторной системы у юношей с разными типами кровообращения. Экология человека. 2014; 4: 28–32.
15. Троицкая Е.А. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. СПб.: Общероссийская общественная организация содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига»; 2017: 160–171.
16. Lopez-Gonzalez A.A., Aguilo A., Frontera M., Bennasar-Veny M., Campos I., Vicente-Herrero T. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. Eur. J. Prev. Cardiol. 2015; 22 (3): 389–396. DOI: 10.1177/2047487313518479.
17. Patton D.V. Legal considerations of sleep deprivation among resident physicians. J. Health Law. 2001; 34: 377–417.
18. Сбитнева О.А. Воздействие учебного процесса на организм студентов. Universum: Психология и образование. 2017; 1 (43): 114–119.
19. Захаров Н.Е., Захарова М.В. Психофизиологические аспекты адаптации организма студентов в процессе вузовского обучения. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2017; 6 (148): 249–253.
20. Belousova N.A., Maltsev V.P., Kurchemkina Yu.V. Psychophysiological predictors of preservation of student's health under examination stress. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2018; 10 (10): 2616–2620.
21. Hering D. Sympathetic nervous system and arterial hypertension: new perspectives, new data. Kardiologia Polska. 2013; 71 (5): 441–446.
22. Мищенко Н.В., Трифонова Т.А., Климов И.А. Экспресс-оценка состояния регуляторных систем организма студентов и выявление группы риска. Здоровье населения и среда обитания. 2015; 1 (262): 22–24.
23. Davila M., Lewis G., Porges S. The PhysioCam: A Novel Non-Contact Sensor to Measure Heart Rate Variability in Clinical and Field Applications. Front Public Health. 2017; 22 (5): 300.

Поступила в редакцию 09.04.2020; принята 15.10.2020.

Авторский коллектив

Говорухина Алена Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности, БУ ВО «Сургутский государственный педагогический университет». 628400, Россия, г. Сургут, ул. 50 лет ВЛКСМ, 10/2; e-mail: govalena@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7466-2918>.

Новоселова Анна Андреевна – аспирант, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Биологические основы безопасности образовательного пространства», БУ ВО «Сургутский государственный педагогический университет». 628400, Россия, г. Сургут, ул. 50 лет ВЛКСМ, 10/2; e-mail: novoselova16@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3829-1873>.

Ибрагимова Эвелина Энверовна – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой биологии, экологии и безопасности жизнедеятельности, ГБОУ ВО РК «Крымский инженерно-педагогический университет». 295015, Россия, г. Симферополь, пер. Учебный, 8; e-mail: evelina_biol@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-8009>.

Осин Максим Владиславович – аспирант, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности, БУ ВО «Сургутский государственный педагогический университет». 628400, Россия, г. Сургут, ул. 50 лет ВЛКСМ, 10/2; e-mail: osin90@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3708-8275>.

Образец цитирования

Говорухина А.А., Новоселова А.А., Ибрагимова Э.Э., Осин М.В. Предикторы развития нарушений сердечно-сосудистой системы студентов на начальном этапе адаптации к социально-экологическим условиям. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 87–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-87-97.

PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR DISORDERS IN STUDENTS AT THE EARLY STAGE OF ADJUSTMENT TO SOCIAL AND ECOLOGICAL ENVIRONMENTS

A.A. Govorukhina¹, A.A. Novoselova¹, E.E. Ibragimova², M.V. Osin¹

¹Surgut State Pedagogical University, Surgut, Russia;

²Crimean Engineering and Pedagogical University named after Fevzi Yakubov, Simferopol, Russia

The intensity of cardiovascular system is an integral indicator of the body's adjustment to various factors (including living and learning environments).

The purpose of the paper is to identify the predictors of cardiovascular system disorders in students at the early stage of adjustment to living and learning environments.

Materials and Methods. The authors examined 99 1st-year female students living in contrasting climatic and ecological environments (in Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra (n=48) and in Simferopol, the Republic of Crimea (n=51)). It was a parallel-group study. Angiography was used to estimate the blood flow. The analysis of the heart rhythm regulation is based on the cardiointervalography.

Results. It was found out that augmentation index normalized to the pulse rate of 75 BPMs, the index of refraction and pulse rate were significantly higher in the group of female students living in the Republic of Crimea. This fact indicated increased arterial wall stiffness.

Conclusion. The study made it possible to determine the predictors of cardiovascular system disorders in female students. Arterial wall stiffness, high tonus of small arteries and adaptive potential corresponding to the tension of adjustment mechanisms were among predictors observed in female students from the Republic of Crimea. In turn, small artery stiffness was the main predictor of CV disorders in female students living in Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra.

Keywords: cardiovascular system, adjustment, blood flow, autonomic heart rhythm regulation, functional state of the body.

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

References

1. Korobko I.Yu., Nechesova T.A. Remodelirovanie arterial'noy stenki kak faktor riska serdechno-sosudistykh oslozhneniy [Arterial wall remodeling as a risk factor for cardiovascular complications]. *Sb. VI Evraziyskogo kongressa kardiologov* [Proceedings of the 4th Eurasian Congress of Cardiology]. Moscow: InterMedservis; 2018: 18–19 (in Russian).
2. Palatini P., Casiglia E., Gasowski J. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 725–739. DOI: 10.2147/VHRM.S25270.
3. Ol'binskaya L.I. Obshchnost' patogeneza AG i KhSN [Similarities in hypertension pathogenesis and chronic heart failure]. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2002; 1: 17–21 (in Russian).
4. Mordvinova E.V., Oshchepkova E.V. Zhestkost' sosudistoy stenki i funktsional'noe sostoyanie sudov mikrotsirkulyarnogo rusla kozhi u lits sredney vozrastnoy gruppy s arterial'noy gipertenziey [Vascular wall stiffness and functional state of skin micro-circular bed in middle-aged patients with arterial hypertension]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2014; 13 (4): 18–27 (in Russian).
5. Vitkovskiy E.D., Bazik I.Yu. Otsenka gemodinamicheskikh kharakteristik krovotoka sonnoy arterii pri patologicheskoy geometrii sosudistogo rusla [Assessment of hemodynamic characteristics of carotid artery blood flow in pathological geometry of the vascular bed]. *Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i radioelektroniki.* 2016; 7 (101): 205–209 (in Russian).
6. Afineevskaya A.Yu., Mal'kov O.A. Osobennosti porazheniya sosudistoy stenki i raspredeleniya zhirovoy kletchatki u patsientov s displaziey soedinitel'noy tkani [Characteristics of vascular wall lesions and fat distribution in patients with connective tissue dysplasia]. *Vestnik «Biomeditsina i sotsiologiya».* 2018; 4: 13–16 (in Russian).
7. Pracheva A.A., Mal'tsev V.P. Psikhofiziologicheskie osnovy mekhanizmov adaptatsii organizma studentov na nachal'nykh etapakh vuzovskogo obucheniya [Psychophysiological foundations of the adjustment mechanisms in students at the early stage of university education]. *Sovremennaya psikhologiya: teoriya*

- i praktika: materialy V Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Modern psychology: Theory and practice: Proceedings of the 5th International Science-to-Practice Conference]. 2012: 101–106 (in Russian).
8. Baevskiy R.M. *Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem: metodicheskie rekomendatsii* [Analysis of heart rate variability under various electrocardiographic systems: Guidelines]. Moscow; 2002. 53 (in Russian).
 9. Parfenov A.S. Rannaya diagnostika serdechno-sosudistyykh zabolevaniy s ispol'zovaniem apparatno-programmnogo kompleksa «Angioscan-01» [Early diagnosis of cardiovascular disorders with the hardware-software complex “Angioscan-01”]. *Poliklinika*. 2012; 2 (1): 70–74 (in Russian).
 10. Krivoshechekov S.G., Leutin V.P. Sistemnye mekhanizmy adaptatsii i kompensatsii [Systemic adaptation and compensation mechanisms]. *Byulleten' SO RAMN*. 2004; 2 (112): 148–153 (in Russian).
 11. Krasil'nikova V.A., Kolesnikova V.V. Vliyaniye dizadaptivnykh rasstroystv na metabolicheskie i endokrinnyye proyavleniya psikhooemotsional'nogo stressa u studentov Tyvy [Impact of maladaptive disorders on metabolic and endocrine manifestations of psycho-emotional stress in Tuva students]. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*. 2010; 5 (24): 286–289 (in Russian).
 12. Grebnyak N.P., Yakimova K.A., Mikryukova N.G. Rol' spektral'nykh pokazateley serdechnogo ritma v otsenke adaptatsionnogo potentsiala studentov [Role of heart rate spectral indicators in assessing adaptive students' potential]. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii*. 2016; 4: 46–50 (in Russian).
 13. Kirillova T.G., Efimova, T.N. Adaptatsionnye mekhanizmy k obucheniyu v vuze studentov akademii fizicheskoy kul'tury i sporta [Adaptation mechanisms for educational process in students of the Academy of Physical Culture and Sports]. *Tavricheskiy nauchnyy obozrevatel'*. 2016; 11 (16): 43–45 (in Russian).
 14. Olyashev N.V., Varentsova I.A., Pushkina V.N. Pokazateli kardiorespiratornoy sistemy u yunoshey s raznymi tipami krovoobrashcheniya [Indicators of cardiorespiratory system in young men with different blood circulation types]. *Ekologiya cheloveka*. 2014; 4: 28–32 (in Russian).
 15. Troitskaya E.A. *Kontseptsiya sosudistogo vozrasta: novyy instrument otsenki serdechno-sosudistogo riska* [Vascular age concept: A new tool for cardiovascular risk assessment]. Saint Petersburg: Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya sodeystviya profilaktike i lecheniyu arterial'noy gipertenzii «Antigipertenzivnaya liga»; 2017: 160–171 (in Russian).
 16. Lopez-Gonzalez A.A., Aguilo A., Frontera M., Bennasar-Veny M., Campos I., Vicente-Herrero T. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015; 22 (3): 389–396. DOI: 10.1177/2047487313518479.
 17. Patton D.V. Legal considerations of sleep deprivation among resident physicians. *J. Health Law*. 2001; 34: 377–417.
 18. Cbitneva O.A. Vozdeystvie uchebnogo protsessa na organizm studentov [Impact of educational process on students' organism]. *Universum: Psikhologiya i obrazovanie*. 2017; 1 (43): 114–119 (in Russian).
 19. Zakharov N.E., Zakharova M.V. Psikhofiziologicheskie aspekty adaptatsii organizma studentov v protsesse vuzovskogo obucheniya [Psychophysiological aspects of students' organism adjustment during university education]. *Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta*. 2017; 6 (148): 249–253 (in Russian).
 20. Belousova N.A., Maltsev V.P., Kurchemkina Yu.V. Psychophysiological predictors of preservation of student's health under examination stress. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018; 10 (10): 2616–2620.
 21. Hering D. Sympathetic nervous system and arterial hypertension: new perspectives, new data. *Kardiologia Polska*. 2013; 71 (5): 441–446.
 22. Mishchenko N.V., Trifonova T.A., Klimov I.A. Ekspress-otsenka sostoyaniya regulyatornykh sistem organizma studentov i vyyavlenie gruppy riska [Express assessment of regulatory systems of students' organisms and identification of risk groups]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2015; 1 (262): 22–24 (in Russian).
 23. Davila M., Lewis G., Porges S. The PhysioCam: A Novel Non-Contact Sensor to Measure Heart Rate Variability in Clinical and Field Applications. *Front Public Health*. 2017; 22 (5): 300.

Received 09 April 2020; accepted 16 September 2020.

Information about the authors

Govorukhina Alena Anatol'evna, Doctor of Sciences (Biology), Associate Professor, Head of the Chair of Medical and Biological Disciplines and Life Safety, Surgut State Pedagogical University. 628400, Russia, Surgut, 50 let VLKSM St., 10/2; e-mail: govalena@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7466-2918>.

Novoselova Anna Andreevna, Postgraduate Student, Junior Researcher, Scientific Laboratory “Biological Bases of the Educational Space Safety”, Surgut State Pedagogical University. 628400, Russia, Surgut, 50 let VLKSM St., 10/2; e-mail: novoselova16@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3829-1873>.

Ibragimova Evelina Enverovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Head of the Chair of Biology, Ecology and Life Safety, Crimean Engineering and Pedagogical University. 295015, Russia, Simferopol, Uchebnyy drive, 8; e-mail: evelina_biol@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-8009>.

Osin Maksim Vladislavovich, Postgraduate Student, Senior Lecturer, Chair of Biomedical Disciplines and Life Safety, Surgut State Pedagogical University. 628400, Russia, Surgut, 50 let VLKSM St., 10/2; e-mail: osin90@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3708-8275>.

For citation

Govorukhina A.A., Novoselova A.A., Ibragimova E.E., Osin M.V. Prediktory razvitiya narusheniy serdechno-sosudistoy sistemy studentov na nachal'nom etape adaptatsii k sotsial'no-ekologicheskim usloviyam [Predictors of cardiovascular disorders in students at the early stage of adjustment to social and ecological environments]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2020; 4: 87–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-87-97 (in Russian).

УДК 612.3:616.39

DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-98-109

ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ САХАРОЗЫ НА ВКУСОВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И БИОРИТМЫ КИШЕЧНИКА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

А.Д. Цикуниб¹, А.Х. Алимханова²

¹ ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет», г. Майкоп, Россия;

² ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», г. Грозный, Россия

Избыточное потребление сахарозы является одним из наиболее распространенных нарушений питания, фактором риска развития целого ряда социально значимых заболеваний, в т.ч. инсулиннезависимого сахарного диабета, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний. При этом физиолого-биохимические механизмы воздействия сахарозы на организм традиционно связываются с ее значительным гликемическим эффектом, меняющим гормональный профиль организма, а данные, рассматривающие сахарозу как химический компонент пищи, способный повлиять на эффективность отдельных этапов пищеварения, практически отсутствуют.

Цель исследования – выявить уровень вкусовой чувствительности и состояние циркадианного ритма функционирования кишечника в условиях избыточного потребления сахарозы.

Материалы и методы. Вкусовая чувствительность к сахарозе и состояние циркадианного ритма функционирования кишечника исследованы у 43 условно здоровых девочек-подростков в возрасте 11–14 лет, принадлежащих к двум этническим группам: адыгской (n=25) и чеченской (n=18), с разделением на две группы по уровню потребления сахарозы (УПС): нормальный УПС (49,9±7,45 г/сут) и высокий УПС (77,1±5,50 г/сут).

Результаты. Регулярное избыточное потребление сахарозы, коррелирующее с недостаточностью в рационах питания цинка в 1,9 раза (r=-0,83), витаминов B₉ (r=-0,83, p<0,05) и B₁₂ (r=-0,86, p<0,01) в 3,7 и 1,8 раза соответственно, снижает вкусовую чувствительность к сладкому у 40,7 % девочек из группы с высоким УПС. Нарушения режима питания по времени и кратности приема пищи и питание, избыточное по сахарозе, но дефицитное по содержанию пищевых волокон в 4,5 раза (r=-0,87, p<0,01), у подростков из группы с высоким УПС выступают риском нарушения регулярности циркадианного кишечного ритма: легкой стадии – у 29,6 %, умеренной – у 22,2 % и тяжелой – у 11,1 %.

Выводы. Регулярное избыточное потребление сахарозы снижает у девочек-подростков вкусовую чувствительность к сладкому, способствуя формированию нутриционно-вкусовой и физиолого-психологической зависимости от потребления сахарозы, и выступает фактором риска развития брадиэнтерий.

Ключевые слова: вкусовая чувствительность, сахароза, циркадианный ритм функционирования кишечника.

Введение. Питание является одним из постоянно действующих факторов среды обитания и важнейших элементов адаптации организма к внешним условиям. Первостепенное значение в формировании культуры здорового питания населения имеет адекватность сложившейся структуры потребления пищевых продуктов физиологическим потребностям организма в пищевых веществах и энергии с учетом традиций, привычек и экономического положения, а также профилактика заболеваний, обусловленных неполноценным и несбалансированным питанием [1].

Однако в современном обществе питание большинства групп населения, особенно детей и подростков, характеризуется избыточным потреблением пищи с низким уровнем содержания эссенциальных макро- и микронутриентов, но высоким содержанием насыщенных жиров и быстро усваиваемых углеводов, в особенности сахарозы [2, 3]. Многочисленными исследованиями установлено, что избыточное потребление сахарозы выступает риском развития алиментарного ожирения [4, 5], сахарного диабета [6], сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. ишемии сердца [7, 8]

и атеросклероза [9], кариеса у детей [10]. Физиолого-биохимические механизмы воздействия избыточного потребления сахарозы традиционно связывают с ее высоким гликемическим эффектом, меняющим гормональный профиль организма, при этом данные, рассматривающие сахарозу как химический компонент пищи, способный непосредственно повлиять на эффективность отдельных этапов пищеварения, в частности на вкусовую чувствительность и биоритмы кишечника, практически отсутствуют. В то же время вкусовая чувствительность, по признанию ряда авторов, является точным и надежным индикатором адекватности физиологических реакций организма на изменения внешней среды [11, 12], а околосуточный ритм эвакуаторной функции кишечника – одним из базисных элементов циркадианной активности организма [13].

Цель исследования. Выявить уровень вкусовой чувствительности и состояние циркадианного ритма функционирования кишечника в условиях избыточного потребления сахарозы у девочек-подростков.

Материалы и методы. В исследовании на добровольной основе приняли участие 43 условно здоровые, не имеющие хронических заболеваний девочки-подростки в возрасте 11–14 лет адыгской ($n=25$) и чеченской ($n=18$) национальностей. Приоритетность исследований данной возрастной категории обусловлена тем, что девочки-подростки, по определению экспертов высокого уровня по вопросам продовольственной безопасности и питания [14], относятся к группе населения, испытывающей потребность в конкретных питательных веществах ввиду важнейшего этапа своего жизненного цикла, т.е. являются группой риска по влиянию нарушений питания на организм.

У девочек анкетно-опросным методом, в соответствии с действующими методическими рекомендациями по вопросам изучения фактического питания и состояния здоровья населения в связи с характером питания [15], оценивали пищевые привычки (кратность и регулярность приема пищи: 1 раз в день, 2 раза в день, 3 раза в день, 4 и более раз в день), пищевые предпочтения (вкусовые,

предпочтительность и кратность потребления основных групп пищевых продуктов: ежедневно, 2–3 раза в неделю, 2–3 раза в месяц и менее 1 раза в месяц), структуру и качество питания по 7-дневным рационам (проанализирован 301 суточный рацион питания по калорийности и содержанию общих углеводов, сахарозы, витаминов В₉ и В₁₂, цинка, растительных волокон).

Содержание нутриентов в рационах рассчитывали по справочным таблицам [16] и оценивали на соответствие утвержденным физиологическим нормам [17].

Экспресс-диагностику нарушений циркадианной регулярности кишечного ритма проводили с использованием опросника К.А. Шемеровского, позволяющего диагностировать три основные стадии нерегулярности циркадианного биоритма эвакуаторной функции кишечника: первая (легкая) – при частоте ритма кишечника 5–6 раз в неделю, вторая (умеренная) – при частоте стула 3–4 раза в неделю, третья (тяжелая) – при частоте кишечного ритма 1–2 раза в неделю [18]. Уровень вкусовой чувствительности к сахарозе определяли органолептическим методом по модифицированной нами методике [19]. Для проведения исследования готовили растворы сахарозы в концентрациях от 0,1 до 1,5 %, пробы шифровали. Сначала подавали дистиллированную воду (контроль), а затем растворы сахарозы в возрастающей концентрации. Органолептической оценке подвергали растворы с температурой 36,5 °С – при этой температуре растворов происходит наилучшее восприятие вкусовых веществ. Участницы фиксировали в анкетах наличие вкусового возбуждения и характеризовали его качество и интенсивность. Оценку результатов проводили по следующей шкале: идентификация сладкого вкуса в растворах сахарозы с концентрацией 0,1–0,5 % – высокий уровень вкусовой чувствительности к сладкому (4 балла); 0,6–1,0 % – нормальный (3 балла); 1,1–1,5 % – низкий (2 балла). Также учитывали лиц, которые не смогли идентифицировать сладкий вкус ни в одном из представленных растворов сахарозы (1 балл). Для проведения исследования использовали следующее оборудование, посуду и реактивы:

весы аналитические Ohaus PX84, баня водяная лабораторная Stegler ТБ-4А, стаканы химические В-1-50 по ГОСТ 25336, колбы мерные по ГОСТ 1770 вместимостью 100 и 1000 мл, нержавеющие ложки, сахара по ГОСТ 5833-75, вода дистиллированная по ГОСТ 6709-72.

Исследования проведены с 20 января по 25 февраля 2020 г., в начале второго учебного полугодия. В процессе проведения исследований рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) при нормальном распределении признака, медиану и квартили ($Me (P_{25}; P_{75})$) при распределении, отличном от нормального. Для качественных данных рассчитывали частоты и проценты. Взаимосвязь переменных оценивали по коэффици-

енту корреляции Пирсона (r). Обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.

Результаты и обсуждение. Анализ частоты потребления основных групп продуктов питания показал преобладание в ежедневных рационах подростков продуктов с высоким содержанием сахарозы. Так, ежедневно у 40 (93,0 %) девочек-подростков в рационе присутствуют кондитерские изделия, как сахаристые, так и мучные, у 100 % – чай с 2–3 чайными ложками сахара, у 34 (79,1 %) чел. – 2–3 раза в неделю молочные продукты, преимущественно сахаросодержащие, и у 38 (88,4 %) – соки и газированные безалкогольные напитки (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

**Частота потребления пищевых продуктов,
наиболее часто представленных в рационах питания, %**

Frequency of most popular foods consumption, %

Адыги Adyghe						Чеченки Chechen					
Ежедневно Daily			2–3 раза в неделю 2–3 times a week			Ежедневно Daily			2–3 раза в неделю 2–3 times a week		
Сахар и кондитерские изделия Sugar and confectionery	Чай, кофе Tea, coffee	Фрукты, ягоды Fruit, berries	Макаронные изделия Pasta	Молочные продукты с сахаром Dairy products with sugar	Соки и газированные безалкогольные напитки Juices, carbonated soft drinks	Сахар и кондитерские изделия Sugar and confectionery	Чай, кофе Tea coffee	Фрукты, ягоды Fruit, berries	Макаронные изделия Pasta	Молочные продукты с сахаром Dairy products with sugar	Соки и газированные безалкогольные напитки Juices, carbonated soft drinks
96,0	100	80,0	76,0	80,0	92,0	88,9	100	72,2	66,7	77,8	83,3

Приверженность к сладким продуктам подтверждается довольно частым, практически ежедневным (76,4 %), потреблением фруктов и ягод, хотя в количественном выражении уровень потребления остается ниже рекомендуемых величин на 30,5 %. Однако в рационах питания девочек обеих этнических групп недостаточно представлен целый ряд полноценных пищевых продуктов. Не-

смотря на то что большинство подростков (35 (81,4 %) чел.) указали, что мясные продукты присутствуют в рационе не менее 2–3 раз в неделю (табл. 2), данная продуктовая группа в фактических рационах питания представлена преимущественно мясными полуфабрикатами, а не блюдами из натурального мяса, особенно у жительниц г. Майкоп (15 (60,0 %) чел.).

Таблица 2
Table 2

**Частота потребления пищевых продуктов,
наименее часто представленных в рационах питания, %**
Frequency of less popular foods consumption, %

Адыги Adyghe						Чеченки Chechen					
2–3 раза в неделю 2–3 times a week			2–3 раза в месяц 2–3 times a month			2–3 раза в неделю 2–3 times a week			2–3 раза в месяц 2–3 times a month		
Мясо и мясные продукты Meat and meat products	Крупы Cereals	Овощи Vegetables	Рыба, рыбные продукты Fish, fish products	Бобовые Beans	Орехи Nuts	Мясо и мясные продукты Meat and meat products	Крупы Cereals	Овощи Vegetables	Рыба, рыбные продукты Fish, fish products	Бобовые Beans	Орехи Nuts
76,0	64,0	68,0	60,0	65,0	52,0	88,9	83,3	66,7	55,6	66,7	55,6

Овощи, характеризующиеся высоким содержанием микроэлементов, витаминов и клетчатки, в недельном рационе в сыром виде представлены мало, в основном они входят в состав готовых блюд. Крайне редко потребляются такие ценные группы пищевых продуктов, как рыба и рыбопродукты, бобовые и орехи (у 58,1 % опрошенных всего 2–3 раза в месяц и у 27,9 % – менее 1 раза в месяц).

Сравнение 7-дневных рационов адыгских и чеченских девочек показало, что по набору продуктов и блюд рационы можно разделить на два вида: «сладкие» (преобладают продукты, представленные в табл. 1, в т.ч. йогурты, сладкие сырки, тонизирующие напитки,

чай с 2–3 ложками сахара, а также блюда из категории фастфуда, характеризующиеся высоким содержанием жиров и сахарозы) и «традиционные» рационы (преобладают продукты, представленные в табл. 2, а также блюда традиционной адыгской и чеченской кухни, в т.ч. из натурального мяса). Как показала количественная оценка рационов питания, диспропорции в структуре питания существенно отразились на уровне потребления отдельных макро- и микронутриентов, особенно сахарозы. Исходя из этого все девочки были разделены на две антитетические по уровню потребления сахарозы (УПС) группы (табл. 3): с нормальным УПС (49,9±7,45 г/сут) и высоким УПС (77,1±5,50 г/сут).

Таблица 3

Table 3

**Энергетическая ценность и нутриентный состав суточных рационов
питания девочек-подростков**

Calories and nutrient composition of daily diets for teenage girls

Показатель Parameters	Физиологическая норма Physiological norm	Группа с нормальным УПС (n=16) Group with normal SCL (n=16)	Группа с высоким УПС (n=27) Group with high SCL (n=27)
Углеводы (У), г Carbohydrates (C), g	334	287,5 (265,5; 326,3)	325,0 (282,5; 365,0)
Сахароза (С), г Sucrose (S), g	<10 % от ккал / from kcal	49,9±7,45	77,1±5,50**
Энергетическая ценность (ЭЦ), ккал Calories (EV), kcal	2300	2049,1±119,44	2303,8±86,14**
ЭЦ:У:С Calories: Carbohydrates: Sucrose	100:14,5: не более 2,8 100:14,5: no more than 2,8	100:14,0:2,4	100:14,1:3,4
Цинк, мг Zinc, mg	12,0	10,5 (10; 12)	6,2 (5,6; 6,8)
Витамин В ₉ , мкг Vitamin B ₉ , mcg	300–400	296,8±40,52	203,4±39,04*
Витамин В ₁₂ , мкг Vitamin B ₁₂ , mcg	3,0	2,95±0,35	1,69±0,36*
Пищевые волокна, г Dietary fibers, g	20	16,6±4,41	4,4±1,26**

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с группой с нормальным УПС при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

Note. * – the differences are significant compared with the normal SCL, $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$.

Согласно физиологическим нормам при калорийности рациона в 2300 ккал ежедневное потребление сахарозы для данной возрастной группы не должно превышать 65,5 г и должно соответствовать формуле ЭЦ:У:С=100:14,5: не более 2,8. У 27 (62,8 %) девочек-подростков потребление сахарозы превышает верхнюю границу суточной нормы в 1,2 раза и с учетом фактической калорийности рационов соответствует формуле ЭЦ:У:С=100:14,5:3,4. Поскольку по последним рекомендациям ВОЗ оптимальным считается потребление сахарозы не более 50 г/день, то превышение составляет 3,1 раза.

Ежедневная избыточная нагрузка сахарозой в первую очередь оказывает воздействие на вкусовые рецепторы. Антитетические по потреблению сахарозы группы девочек-подростков существенно различаются по уровню вкусовой чувствительности к сладкому. Большинство девочек, у которых содержание сахарозы в рационе питания не превышает физиологическую норму, проявляют высокую (31,3 %) и нормальную (56,3 %) способность к распознаванию сладкого вкуса, и, наоборот, подростки с высоким УПС проявляют низкую чувствительность к сахарозе (33,3 %) или не могут распознать сладкий вкус ни в одном из представленных растворов сахарозы (7,4 %) (рис. 1).

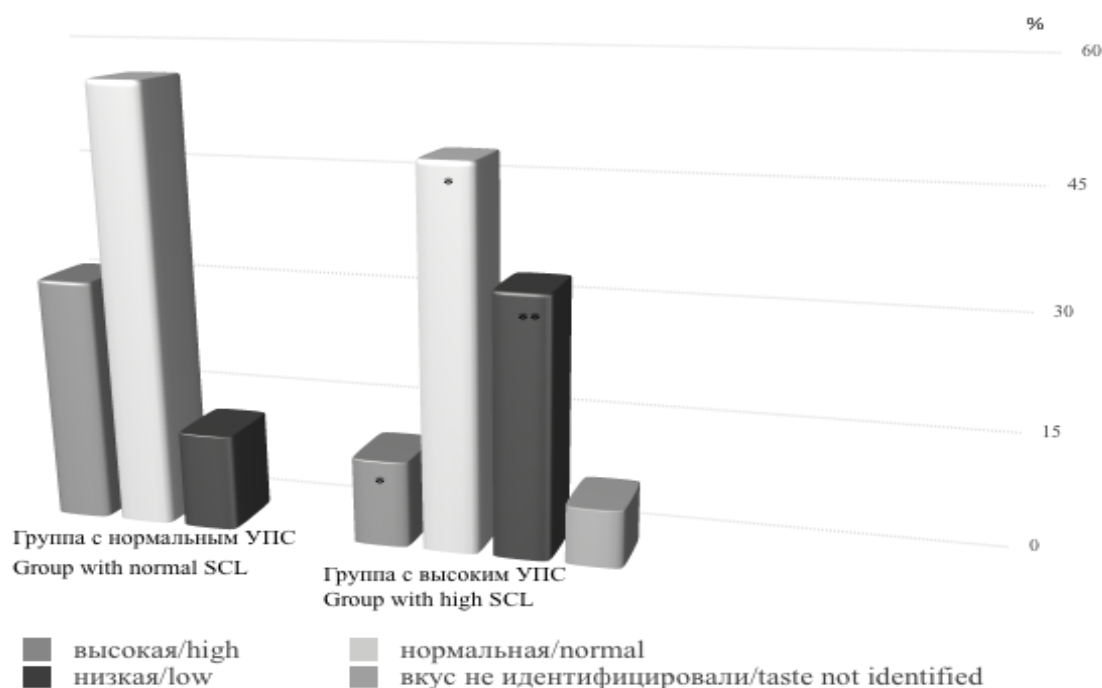


Рис. 1. Распределение девочек-подростков по уровням вкусовой чувствительности к сахарозе (* – различия достоверны по сравнению с группой с нормальным УПС при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$)

Fig. 1. Division of teenage girls by levels of taste sensitivity to sucrose (* – the differences are significant in comparison with the group with normal SCL, $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$)

Между уровнем потребления сахарозы и уровнем вкусовой чувствительности к сладкому выявляется обратная корреляционная зависимость средней интенсивности ($r = -0,66$, $p < 0,05$). Полученные данные показывают, что при длительном и регулярном потреблении сахарозы происходит снижение интенсивности вкусового ощущения сладкого, что в свою очередь провоцирует избыточное потребление сахарозы: формируется порочный круг нутриционно-вкусовой зависимости от сахарозы. Результаты анализа пищевых привычек подростков позволяют предположить возможность формирования также определенной физиолого-психологической зависимости от потребления сахарозы: 11 (25,6 %) подростков отмечают, что «предпочитают сладкое», 15 (34,9 %) – «очень любят сладкое» и 10 (23,3 %) – «не могут жить без сладкого». Косвенным подтвер-

ждением полученных результатов являются данные, представленные в работе G. Beauchamp и M. Morgan [20], показывающие, что к двухлетнему возрасту дети, которые регулярно пили подслащенный раствор, демонстрировали желание употреблять большее количество сахарозы. По данным ряда авторов [3, 11, 12], снижать вкусовое восприятие может также и недостаток таких важнейших нутриентов, как цинк и витамины B₉, B₁₂, содержание которых в рационах питания с высоким уровнем содержания сахарозы (УСС), как показано в табл. 3, достоверно и с высокой корреляционной зависимостью ниже физиологических норм на 48,3 % ($r = -0,83$), 32,2–49,7 % ($r = -0,83$, $p < 0,05$) и 43,7 % ($r = -0,86$, $p < 0,01$) соответственно.

У подростков с разным УПС выявляются также существенные различия в циркадианной регулярности кишечного ритма (рис. 2).

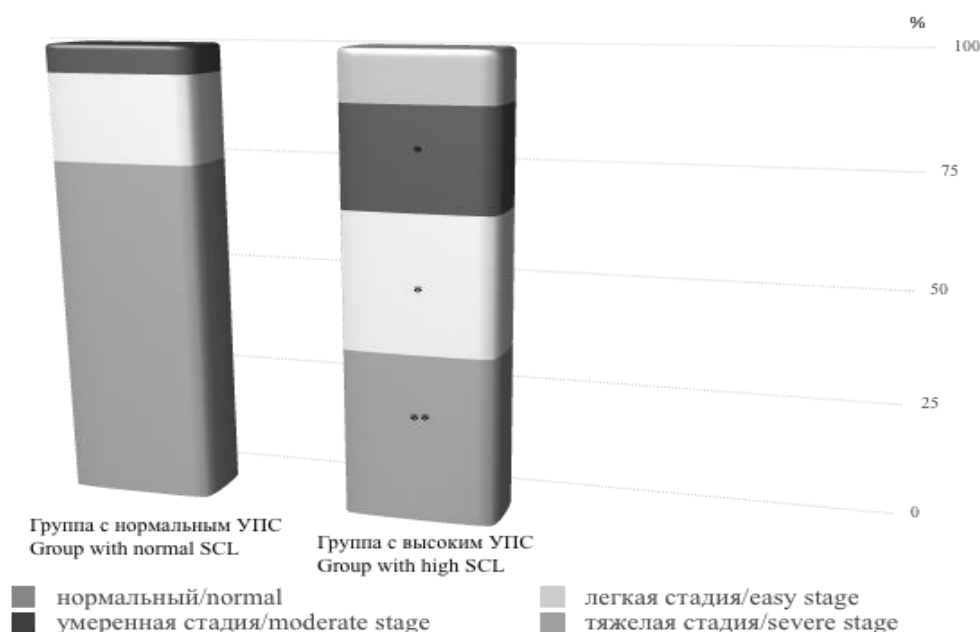


Рис. 2. Распространенность нарушений циркадианного ритма кишечника в группах, %
 (* – различия достоверны по сравнению с группой с нормальным УПС при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$)

Fig. 2. Intestinal circadian rhythm disturbances in groups, %
 (* – the differences are significant in comparison with the group with normal LSC, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$)

В группе девочек с нормальным УПС достоверно чаще (в 2,0 раза, $p < 0,01$) встречается нормальный ритм эвакуаторной функции кишечника: 75,0 против 37,0 % в группе с высоким УПС, и, наоборот, в группе с высоким УПС наиболее часто выявляются нарушения циркадианного ритма кишечника: легкой стадии – 29,6 против 18,8 % ($p < 0,05$); умеренной – 22,2 против 6,3 % ($p < 0,05$) и тяжелой – 11,1 против 0 %. В основе нарушений биоритма эвакуаторной функции кишечника раз-

ной степени выраженности, в т.ч. относимых к запорам в соответствии с критериями Римского консенсуса III (менее 3 раз в неделю), среди девочек-подростков с высоким УПС лежит целый ряд нутрициолого-биохимических и физиологических механизмов.

Во-первых, у большинства подростков с высоким УПС наряду со структурой нарушен также режим питания, как по кратности приема пищи в течение дня, так и по времени ее приема (табл. 4, 5).

Таблица 4
Table 4

Распределение девочек-подростков по кратности приема пищи, %

Division of teenage girls according to food intake frequency, %

Группа Group	Кратность приемов пищи: всего / в т.ч. перекусы Food intake: total/including snacks			
	1 раз/день 1 time a day	2 раза/день 2 times a day	3 раза/день 3 times a day	4 и более раз/день 4 or more times a day
С нормальным УПС Normal SCL	0/0	18,8/0	50,0/12,5	31,3/31,3
С высоким УПС High SCL	0/0	33,3/3,7	51,9/33,3	14,8/14,8

Таблица 5
Table 5Распределение девочек-подростков по времени приема пищи, %
Division of teenage girls according to mealtime, %

Группа Group	Нарушение времени приема пищи, раз в неделю Violation of meal times, per week								
	не завтракают no breakfast			не обедают no lunch			не ужинают no dinner		
	2-3	4-5	6-7	2-3	4-5	6-7	2-3	4-5	6-7
С нормальным УПС Normal SCL	18,8	0	0	12,5	0	0	0	0	0
С высоким УПС High SCL	11,1	22,2	0	0	33,3	0	7,4	0	0

Для подростков физиологичным считается три основных приема пищи и 1–2 перекуса, с наибольшей калорийностью, приходящейся на обед. Однако анкетирование показало, что чаще всего основные приемы пищи у девочек из группы с высоким УПС происходят 2 раза в день, при этом всю учебную неделю (4–5 дней) не завтракают 22,2 % и не обедают 33,3 % подростков, а в группе с нормальным УПС 2–3 дня в неделю не завтракают 18,8 % и не обедают 12,5 %. Ужин в основном является регулярным (97,7 %), с поздними перекусами (53,5 %), и на него у большинства (60,5 %) подростков приходится основной по плотности и объему прием пищи.

Во-вторых, большинство девочек-подростков отсутствие утренней дефекации объясняют тем, что «не успевают, так как торопятся в школу». Кроме того, имеются данные [13], что нередко запоры возникают вследствие привычного подавления позывов к дефекации, обусловленного стилем жизни (утренней спешкой, особенностью режима работы, отсутствием условий в туалете). Анкетирование показало, что большинство девочек (93,0 %) не владеют знаниями о нор-

мальной кратности эвакуаторной функции кишечника в сутки и в качестве физиологической нормы указывают показания собственного биоритма.

В-третьих, между уровнями содержания сахарозы и пищевых волокон в рационах питания выявлена достоверная ($p < 0,01$) и сильная обратная корреляционная зависимость ($r = -0,87$), т.е. у девочек с нормальным УПС содержание пищевых волокон в рационах питания ниже рекомендуемых величин на 17,0 %, а в группе с высоким УПС – на 78,0 % (рис. 3).

Установлено, что дефицит пищевых волокон является фактором риска развития брадиэнтерий [14, 21], так как пищевые волокна играют важную роль в процессе пищеварения: стимулируют перистальтику кишечника, удерживают в просвете кишечника воду, увеличивая объем кишечного содержимого. Имеются данные [13, 22], что при употреблении продуктов питания с недостаточным содержанием клетчатки ведущим механизмом развития запора выступает нарушение двигательной активности толстой кишки и ректоанальной зоны, которое усугубляется подавлением позывов к дефекации.

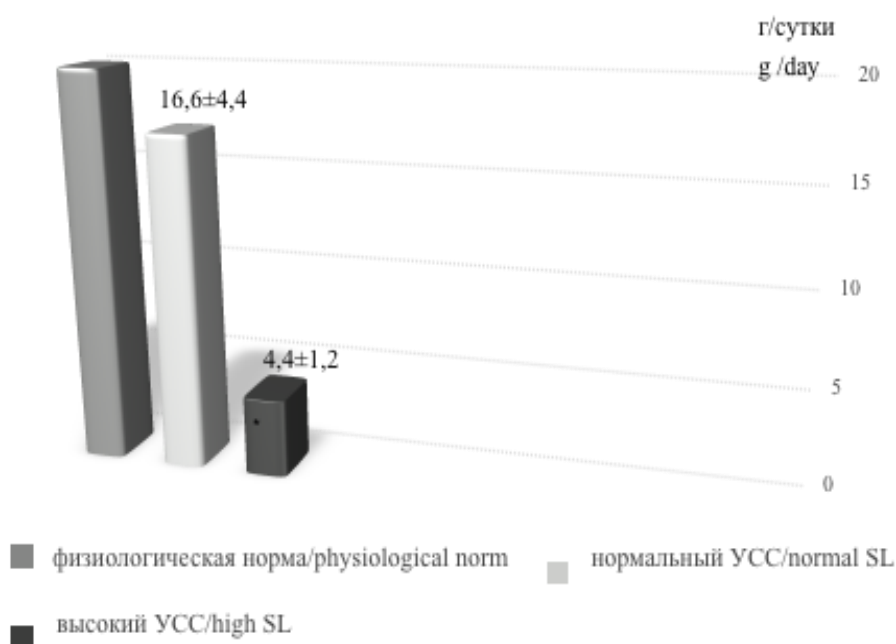


Рис. 3. Содержание пищевых волокон в рационах, различающихся по УСС, г/сут (* – различия достоверны по сравнению с рационами с нормальным УСС при $p < 0,01$)

Fig. 3. Content of dietary fibers in diets with different SL, g/day (* – the differences are significant in comparison with diets with normal SL, $p < 0.01$)

Заключение. Нарушения структуры и качества питания у большинства девочек-подростков приводят к формированию «сладкого» рациона питания с критически высоким уровнем содержания сахарозы. Регулярное избыточное потребление сахарозы, коррелирующее с недостаточностью цинка, витаминов В₉ и В₁₂, снижает вкусовую чувствительность к сладкому, способствуя формированию у де-

вочек-подростков нутриционно-вкусовой и физиолого-психологической зависимости от потребления сахарозы. Нарушения режима питания по времени и кратности приема пищи, а также питание, избыточное по сахарозе, но дефицитное по содержанию пищевых волокон, выступают факторами риска нарушения циркадианной регулярности кишечного ритма и развития брадиэнтерий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Тутельян В.А., Вялков А.И., Разумов А.Н. Научные основы здорового питания. М.: Издательский дом «Панорама»; 2010. 816.
2. Марченкова И.С. Потребление добавленного сахара населением Российской Федерации. XI Всероссийский конгресс диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье». 30 ноября – 2 декабря 2009. Москва; 2009: 98.
3. Гмошинский И.В., Мунхуу Б., Мазо В.К. Микроэлементы в питании человека: биологические индикаторы недостаточности цинка. Вопросы питания. 2006; 75 (6): 4–11.
4. Malik V.S. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. AJCN. 2013; 98 (4): 1084–1102.
5. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика, лечение. М.: БИНОМ; 2004. 239.
6. Шарафетдинов Х.Х., Мещерякова В.А., Плотникова О.А. Сравнительная оценка послепищевой гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа при потреблении моно- и дисахаридов и сахарозаменителей. Вопросы питания. 2002; 2: 22–26.

7. West N.A., Crume T.L., Maligie M.A., Dabelea D. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia*. 2011; 54 (3): 504–507.
8. Johnson R.K., Appel L.J., Brands M. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009; 120: 1011–1020.
9. Kritchevsky D. Diet and atherosclerosis. *J. Nutr. Health Aging*. 2001; 5 (3): 155–159.
10. Кузьмина Н.Н. Интенсивность кариеса зубов у 15-летних детей, проживающих в Центральном федеральном округе России. *Клинические исследования*. 2009; 2: 27–45.
11. Trivedi B.P. Gustatory system: the finer points of taste. *Nature*. 2012; 486 (7403): 82–83.
12. Glendinning J.I., Beltran F.L. Benton Taste does not determine daily intake of dilute sugar solutions in mice. *AJP regul. integr. comp. physiol.* 2010; 299: 333–341.
13. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. Механизмы развития запоров и методы их лечения. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2003; 3: 25–32.
14. Питание и продовольственные системы: доклад Группы высокого уровня по вопросам продовольственной безопасности и питания Комитета по всемирной продовольственной безопасности. Рим; 2017.
15. Методические рекомендации по вопросам изучения фактического питания и состояния здоровья населения в связи с характером питания (утверждены 08.02.1984 № 2967-84). М.; 1984.
16. Тутельян В.А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания: справочник. М.: ДеЛи плюс; 2012. 284.
17. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009. 38.
18. Шемеровский К.А. Экспресс-метод исследования качества жизни и циркадианный ритм энтеральной активности. В кн.: Исследование качества жизни в медицине. СПб.: Военно-медицинская академия; 2000: 145–146.
19. Цикуниб А.Д. Количественные методы проверки сенсорных способностей человека: лабораторный практикум. Майкоп: АГУ; 2011. 48.
20. Vachmanov A.A., Beauchamp G.K. Taste receptor genes. *Ann. Rev. Nutr.* 2007; 27: 389–414.
21. Тутельян В.А., Погожева А.В., Высоцкий В.Г., ред. Роль пищевых волокон в питании человека. М.: фонд «Новое тысячелетие»; 2008. 326.
22. Finke S. Ballaststoffe in der Ernährung. *Biol. Med.* 1991; 1: 456–463.

Поступила в редакцию 28.05.2020; принята 11.11.2020.

Авторский коллектив

Цикуниб Аминет Джахфаровна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией нутрициологии, экологии и биотехнологии НИИ комплексных проблем, ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет». 385000, Россия, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Первомайская, 208; e-mail: cikunib58@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7491-0539>.

Алимханова Аминат Хамзатовна – лаборант кафедры микробиологии, ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет». 366007, Россия, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. Шерипова, 32; e-mail: a.alimhanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2706-4499>.

Образец цитирования

Цикуниб А.Д., Алимханова А.Х. Влияние избыточного потребления сахарозы на вкусовую чувствительность и биоритмы кишечника у девочек-подростков. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 4: 98–109. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-98-109.

CORRELATION OF SUCROSE EXCESSIVE CONSUMPTION AND TASTE SENSITIVITY AND INTESTINAL BIORHYTHMS IN TEENAGE GIRLS

A.D. Tsikunib¹, A.Kh. Alimkhanova²

¹ Adyghe State University, Maikop, Russia;

² Chechen State University, Grozny, Russia

Excessive sucrose consumption is one of the most common nutritional disorders, a risk factor for the development of socially significant diseases, including insulin-independent diabetes mellitus, obesity, and cardiovascular disorders. At the same time, the physiological and biochemical mechanisms of the sucrose effect on the body are traditionally correlated with its significant glycemic effect, which changes the hormonal panel of the body. However, there are practically no data on sucrose efficacy (as a chemical food component) on particular phases of digestion.

The aim of the study is to reveal the level of taste sensitivity and the state of the circadian intestinal rhythm under excessive sucrose consumption.

Materials and Methods. Taste sensitivity to sucrose and the state of the circadian intestinal rhythm were studied in 43 nominally healthy teenage girls aged 11–14 years, belonging to two ethnic groups: Adyghe ($n=25$) and Chechen ($n=18$). The girls were divided into two groups according to the sucrose consumption level (SCL): normal SCL (49.9 ± 7.45 g/day) and high SCL (77.1 ± 5.50 g/day).

Results. Regular excessive sucrose consumption, correlating with zinc (by 1.9 times/ $r=-0.83$), vitamin B9 (by 3.7 times/ $r=-0.83$, $p<0.05$) and vitamin B12 (by 1.8 times/ $r=-0.86$, $p<0.01$) deficiency, reduced the taste sensitivity to sweets in 40.7 % of girls belonging to the group with high SCL. Dysnutrition in terms of mealtime and food intake frequency and sucrose excessive consumption together with deficit in dietary fibers (by 4.5 times/ $r=-0.87$, $p<0.01$) in teenagers from the group with high SCL tended to disrupt the regularity of circadian intestinal rhythm: mild stage was observed in 29.6 %, moderate stage – in 22.2 % and severe stage – in 11.1 %.

Conclusion. Regular excessive sucrose consumption reduced the taste sensitivity to sweets in teenage girls, contributing to the formation of nutritional-gustatory and physiological-psychological dependence on sucrose consumption, and acted as a risk factor for bradyenteria development.

Keywords: taste sensitivity, sucrose, circadian rhythm of intestinal functioning.

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

References

1. Tutel'yan V.A., Vyalkov A.I., Razumov A.N. *Nauchnye osnovy zdorovogo pitaniya* [Scientific foundations of healthy eating]. Moscow: Izdatel'skiy dom «Panorama»; 2010. 816 (in Russian).
2. Marchenkova I.S. Potreblenie dobavlenno sakhara naseleniem Rossiyskoy Federatsii [Consumption of added sugar by the population of the Russian Federation]. *XI Vserossiyskiy kongress dietologov i nutritsiologov «Pitanie i zdorov'e». 30 noyabrya – 2 dekabrya 2009* [11th All-Russian Congress of Nutritionists and Nutritionists “Nutrition and Health”. November 30 - December 2, 2009]. Moscow; 2009: 98 (in Russian).
3. Gmoshinskiy I.V., Munkhuu B., Mazo V.K. Mikroelementy v pitanii cheloveka: biologicheskie indikatorы nedostatochnosti tsinka [Trace elements in human nutrition: Biological indicators of zinc deficiency]. *Voprosy pitaniya*. 2006; 75 (6): 4–11 (in Russian).
4. Malik V.S. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *AJCN*. 2013; 98 (4): 1084–1102.
5. Bessesen D.G., Kushner R. Izbytochnyy ves i ozhirenie [Overweight and obesity]. *Profilaktika, diagnostika, lechenie*. Moscow: BINOM; 2004. 239 (in Russian).
6. Sharafetdinov Kh.Kh., Meshcheryakova V.A., Plotnikova O.A. Sravnitel'naya otsenka poslepishchevoy glikemii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa pri potreblenii mono- i disakharidov i sakhazameniteley [Comparative assessment of post-nutritional glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus consuming mono- and disaccharides and sugar substitutes]. *Voprosy pitaniya*. 2002; 2: 22–26 (in Russian).
7. West N.A., Crume T.L., Maligie M.A., Dabelea D. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia*. 2011; 54 (3): 504–507.

8. Johnson R.K., Appel L.J., Brands M. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009; 120: 1011–1020.
9. Kritchevsky D. Diet and atherosclerosis. *J. Nutr. Health Aging*. 2001; 5 (3): 155–159.
10. Kuz'mina H.H. Intensivnost' kariesa zubov u 15-letnikh detey, prozhivayushchikh v Tsentral'nom federal'nom okruge Rossii [Intensity of dental caries in 15-year-old children living in the Central Federal District of Russia]. *Klinicheskie issledovaniya*. 2009; 2: 27–45 (in Russian).
11. Trivedi B.P. Gustatory system: the finer points of taste. *Nature*. 2012; 486 (7403): 82–83.
12. Glendinning J.I., Beltran F.L. Benton Taste does not determine daily intake of dilute sugar solutions in mice. *AJP regul. integr. comp. physiol.* 2010; 299: 333–341.
13. Yakovenko E.P., Agafonova N.A. Mekhanizmy razvitiya zaporov i metody ikh lecheniya [Mechanisms of constipation development and their treatment]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2003; 3: 25–32 (in Russian).
14. *Pitanie i prodovol'stvennye sistemy: доклад Gruppy vysokogo urovnya po voprosam prodovol'stvennoi bezopasnosti i pitaniya Komiteta po vseмирnoi prodovol'stvennoi bezopasnosti* [Nutrition and food systems. A report by the High Level Panel of Experts on Food Security and Nutrition of the Committee on World Food Security]. Rome; 2017 (in Russian).
15. Metodicheskie rekomendatsii po voprosam izucheniya fakticheskogo pitaniya i sostoyaniya zdorov'ya naseleniya v svyazi s kharakterom pitaniya (utverzheny 08.02.1984 № 2967-84) [Methodological recommendations on actual nutrition and public health in connection with feeding habits (approved 08 April, 1984 No. 2967-84). Moscow; 1984 (in Russian).]
16. Tutel'yan V.A. *Khimicheskiy sostav i kaloriynost' rossiyskikh produktov pitaniya: spravochnik* [Chemical composition and energy value of Russian food: Manual]. Moscow: DeLi plyus; 2012. 284 (in Russian).
17. Normy fiziologicheskikh potrebnostey v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiyskoy Federatsii: metodicheskie rekomendatsii [Norms of physiological requirements in energy and nutrients in various groups of populations in the Russian Federation: Guidelines]. Moscow: Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2009. 38 (in Russian).
18. Shemerovskiy K.A. Ekspress-metod issledovaniya kachestva zhizni i tsirkadiannyi ritm enteral'noy aktivnosti [Rapid testing of the quality of life and circadian rhythm of enteral activity]. V kn.: *Issledovanie kachestva zhizni v meditsine* [Research on the quality of life in medicine]. St. Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya; 2000: 145–146 (in Russian).
19. Tsikunib A.D. *Kolichestvennye metody proverki sensornykh sposobnostey cheloveka: laboratornyy praktikum* [Quantitative methods to test human sensory abilities: Laboratory practice]. Maykop: AGU; 2011. 48 (in Russian).
20. Bachmanov A.A., Beauchamp G.K. Taste receptor genes. *Ann. Rev. Nutr.* 2007; 27: 389–414.
21. Tutel'yan V.A., Pogozheva A.V., Vysotskiy V.G. *Rol' pishchevykh volokon v pitanii cheloveka* [Role of dietary fibers in human nutrition]. Moscow: fond «Novoe tysyacheletie»; 2008. 326 (in Russian).
22. Finke S. Ballaststoffe in der Ernährung. *Biol. Med.* 1991; 1: 456–463.

Received 28 May 2020; accepted 11 November 2020.

Information about the authors

Tsikunib Aminet Dzhakhfarovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Nutrition, Ecology and Biotechnology, Research Institute of Complex Problems, Adyghe State University. 385000, Russia, Republic of Adyghe, Maykop, Pervomayskaya St., 208; e-mail: cikunib58@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7491-0539>.

Alimkhanova Aminat Khamzatovna, Laboratory Assistant, Chair of Microbiology, Chechen State University. 366007, Russia, Chechen Republic, Grozny, Sheripov St., 32; e-mail: a.alimkhanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2706-4499>.

For citation

Tsikunib A.D., Alimkhanova A.Kh. Vliyanie izbytochnogo potrebleniya sakharozy na vkusovuyu chuvstvitel'nost' i bioritmy kishchnika u devochek-podrostkov [Correlation of sucrose excessive consumption and taste sensitivity and intestinal biorhythms in teenage girls]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 4: 98–109. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-98-109 (in Russian).

УДК 575.22

DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-110-121

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *BDNF*, *ТОММ40*, *АРОЕ*, *АQP5* С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ОСВОЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИНТЕРФЕЙСОВ «ЧЕЛОВЕК – КОМПЬЮТЕР»

Я.А. Туровский^{1,2}, А.П. Гуреев^{1,4}, И.Ю. Виткалова^{1,4},
А.Г. Чумаченко³, В.Н. Попов^{1,4}

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Россия;

² ФГБУН Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова Российской академии наук,
г. Москва, Россия;

³ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»,
г. Москва, Россия;

⁴ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий»,
г. Воронеж, Россия

*Цель работы – оценка взаимосвязи между рядом полиморфизмов генов *BDNF* (brain derived neurotrophic factor), *ТОММ40* (translocase of outer mitochondrial membrane 40), *АРОЕ* (apolipoprotein E), *АQP5* (aquaporin 5), *NFE2L2* (nuclear factor, erythroid 2 like 2), *HTR2A* (5-hydroxytryptamine receptor 2A), *ТРН2* и эффективностью освоения интерфейсов «человек – компьютер».*

Материалы и методы. В работе были использованы ИТ-методы, которые заключались в использовании интерфейсов типа «человек – компьютер», и молекулярно-генетические методы. В качестве интерфейсов «человек – компьютер» выбраны следующие технические решения: интерфейс «мозг – компьютер», электромиографический интерфейс и дыхательный интерфейс. Точность работы всех интерфейсов определялась по числу правильно выбранных блоков, содержащих необходимый символ, заданный испытуемому. Молекулярно-генетический метод основывался на проведении генотипирования с использованием ПЦП-ПДРФ-анализа. Полученные результаты статистически обрабатывались.

Результаты. Показано, что в полученном многомерном (до 14 осей) пространстве переменные, отражающие успешность освоения миографических и дыхательных интерфейсов, тесно соседствуют с переменными, отражающими неуспешность освоения интерфейсов «мозг – компьютер». При этом переоценка субъективного времени, затраченного на выполнение задания, характерна для пользователей, не достигших успеха.

Выводы. Данные процессы находятся в тесной зависимости от факторов созревания и дифференциации нейронов, транспортеров питательных веществ через митохондриальную мембрану, от уровня аполипопротеинов, от мембранных водных каналов, но механизм данной взаимосвязи нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: генотипирование, полиморфизмы, нейрокомпьютерные интерфейсы, *BDNF*, *ТОММ40*, *АРОЕ*, *АQP5*.

Введение. Развитие современных междисциплинарных подходов на стыке информационных технологий и физиологии привело к появлению в последние десятилетия большого числа устройств коммуникации между человеком и компьютером. Их планируется использовать для решения широкого спектра задач, связанных с реабилитацией пациентов неврологического и травматологического профилей, совершенствованием управления различными устройствами: от домашнего

компьютера до авиационных систем. Наиболее распространённые задачи, решаемые в настоящее время, – это улучшение их аппаратной части, разработка новых алгоритмов обработки полученных сигналов и трансформации их в команды на устройства-эффекторы, поиск новых физиологических феноменов, которые можно использовать как основу для команд, передаваемых по новым интерфейсам. Однако использование традиционных эргатических парадигм, основанных на опыте созда-

ния и эксплуатации систем управления, в данном случае далеко не всегда оправдано. В первую очередь речь идёт о психофизиологических возможностях овладения теми или иными технологиями. При этом данные особенности могут быть как приобретёнными, так и генетически детерминированными.

Цель исследования. Оценка взаимосвязи между рядом полиморфизмов генов *BDNF* (brain derived neurotrophic factor), *TOMM40* (translocase of outer mitochondrial membrane 40), *APOE* (apolipoprotein E), *AQP5* (aquaporin 5), *NFE2L2* (nuclear factor, erythroid 2 like 2), *HTR2A* (5-hydroxytryptamine receptor 2A), *TPH2* и эффективностью освоения интерфейсов «человек – компьютер».

Материалы и методы. В качестве интерфейсов «человек – компьютер» были выбраны следующие технические решения: интерфейс «мозг-компьютер» (ИМК, НКИ), электромиографический интерфейс (ЭИ), дыхательный интерфейс (ДИ).

Окулографический интерфейс показал высокую точность работы, дисперсия показателей его пользователей в аспекте освоения была не велика.

Испытуемыми были 23 добровольца в возрасте от 19 до 25 лет, давших информированное согласие на проведение исследования.

В ходе работы с **дыхательным интерфейсом** испытуемый должен был в эксперименте А, варьируя скорость и объём выдоха, добиваться изменения положения по оси Y курсора, перемещающегося в течении 8 с от левого края экрана к правому. В правой области экрана располагалось 6 блоков букв. При совмещении курсора с соответствующим блоком осуществлялся первый уровень выбора требуемого символа. Буквы выбранного блока после этого выбора формировали новый ряд из 6 блоков, каждый из которых содержал теперь только одну букву. Перемещение курсора начиналось заново, что в итоге обеспечивало выбор конкретного символа из представленных.

В эксперименте Б круговое поле графического интерфейса было разбито на 6 секторов, каждый из которых был активен в течение 2 с, о чём пользователь информировался изменением цвета соответствующего сектора. Для

выбора необходимого сектора пользователю требовалось совершить интенсивный выдох. В том случае, если звуковое давление на мембрану микрофона превышало порог, считалось, что пользователь выбрал именно этот сектор. Символы, находившиеся в нем, автоматически перемещались на другие, предварительно очищенные, сектора. Таким образом, для выбора символа, как и в предыдущем случае, необходимо было два раза подряд правильно выбрать тот или иной блок. Данный вариант дыхательного интерфейса также продемонстрировал высокую точность работы и был исключен из дальнейшего анализа. В последующем под ДИ будет подразумеваться только вариант эксперимента А.

При работе с **электромиографическим интерфейсом** в качестве аппаратной части использовался электроэнцефалограф «Нейрон-Спектр-4 ВП» (ООО «Нейрософт»). Электроды располагались в проекции плечелучевой мышцы на 7–10 см дистальнее латерального мыщелка плечевой кости. Межэлектродное расстояние составляло 4–5 см. Полиграфические каналы прибора обеспечивали регистрацию ЭМГ с частотой до 40 кГц, которая потом программно снижалась до 500 Гц. Дизайн графического интерфейса полностью соответствовал дизайну графического интерфейса эксперимента серии Б. Испытуемый должен был напрягать мышцы предплечья в случае, если подсвеченный сектор на графическом интерфейсе соответствовал блоку букв или букве, которую необходимо было выбрать.

Нейрокомпьютерный («мозг – компьютер») интерфейс являлся синхронным и неинвазивным и основывался на детекции устойчивых зрительных вызванных потенциалов (SSVEP). Регистрация ЭЭГ осуществлялась энцефалографом «Нейрон-Спектр-4 ВП» (ООО «Нейрософт») со включенным режкторным фильтром и выключенными фильтрами высоких и низких частот. Фотостимуляция осуществлялась шестью диодами белого цвета (0,5 Вт), расположенными на специальной рамке по краям монитора. Частота стимуляции составляла 9,009, 10,10, 11,11, 12,19, 13,33, 14,49 Гц. Регистрация ЭЭГ-активности осуществлялась электродами в позициях О1, О2, Oz, P3, P4, Pz, референтным электродом

служил объединённый ушной электрод. Логика изменения графического интерфейса соответствовала таковой для окулографических исследований.

Точность работы всех интерфейсов определялась по числу правильно выбранных блоков, содержащих необходимый символ, заданный испытуемому.

Генотипирование. Выделение ДНК из буккального эпителия проводилось с использованием набора «Проба-ГС» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Генотипирование проводилось методом ПДРФ-анализа. ПЦР осу-

ществляли на приборе Bio-Rad CFX96TM (Bio-Rad, USA) с использованием набора qPCRmix-NS (Evrogen, Россия). Общую денатурацию проводили при 95 °C в течение 3 мин; денатурацию в начале цикла – при 95 °C в течение 30 с; отжиг праймеров – при 59–71 °C в течение 30 с; элонгацию – при 72 °C в течение 30 с; количество циклов – 35. Информация об используемых праймерах и эндонуклеазах рестрикции представлена в табл. 1. Генотипы однонуклеотидных замен *AQP5* rs3759129 и *NFE2L2* rs7557529 были определены посредством аллель-специфической тетрапраймерной ПЦР.

Таблица 1
Table 1

Используемые праймеры и эндонуклеазы рестрикции
Primers and restriction endonuclease used in the trial

SNP	Праймеры Primers	Эндонуклеаза рестрикции Restriction endonuclease	Размер продукта Product size
<i>BDNF</i> rs6265	F: AAACATCCGAGGACAAGGTG R: CGTGTACAAGTCTGCGTCCTT	HpySE526 I	G/G – 207 A/A – 124; 78 A/G – 78; 207; 124
<i>BDNF</i> rs2030324	F: TCACTCCAAACATCACACAGC R: TGGGCATAAGTTAGAGCTGACA	HpySE526 I	T/T – 188 C/C – 134; 54 C/T – 188; 134; 54
<i>HTR2A</i> rs6313	F: TGAGCTCAACTACGAACTCCCTA R: AGAGACACGACGGTGAGAGG	Msp I	T/T – 172 C/C – 99; 72 C/T – 172; 99; 72
<i>TOMM40</i> rs10119	F: CAGTGGGCCTGGGGTACGCGGAG R: GGAAGCTCCTCTCGCTGCCC	Msp I	A/A – 155 G/G – 134; 32 A/G – 166; 134; 32
<i>APOE</i> rs429358	F: CGCCTCGCCTCCACCTGAGCAAG R: CGCTCGTCGCCCTCGCGGG	HspA I	T/T – 72 C/C – 45; 27 T/C – 72; 45; 27
<i>TPH2</i> rs4570625	F: GGCTAAATTGAACCCTTACCTTT R: GGTAATCAAGATATCCATTGCC	Psi I	G/G – 301 T/T – 89; 212 G/T – 89; 212; 301
<i>TPH2</i> rs4290270	F: TTTTGTTTTGGGTGCCATTT; R: TGCATGGGAAGGGTATTTTC	FauND I	T/T – 209 A/A – 134; 76 T/A – 209; 134; 76
<i>NFE2L2</i> rs7557529	R1: TCTACCAAATTGGGAAGCTGT; R2: TGAGAGTCCATGGAATAGAAAG; F1: AAGCAGACTACAACGAATGGA; F2: CCAACATAATTGTCTCCTGACAT	-	C/C – 152 C/T – 210; 152 T/T – 210
<i>AQP5</i> rs3759129	R1: CTTGATCTCTCTCCCTCGA; R2: CTGTTTTTCTTCTCCTGCTT; F1: CTCCAGCCTCGTTCTCCACATG; F2: ACAGAGAGACTAAGACAGCAAC	-	A/A – 362 A/C – 362; 247 C/C – 247

При статистическом анализе с учётом числа испытуемых и многомерных результатов было принято решение об использовании разведочных статистических подходов на основе анализа соответствий (Correspondence analysis). Полученные координаты в n -мерном пространстве фактически отражают степень «похожести» распределения значений переменных. В нашем случае это будут, с одной стороны, частоты встречаемости различных вариантов точечных мутаций, с другой – параметры успешного овладения интерфейсами «человек – компьютер». При этом полученные координаты в многомерном пространстве достаточно сложны для интерпретации, поскольку необходимо анализировать большое число двух- и трёхмерных проекций. В этом случае был применен подход на основе иерархических процедур кластерного анализа. В качестве алгоритмов кластеризации использован метод «дальнего соседа», взвешенные и невзвешенные центроидные методы и методы попарного среднего. Различные методы кластеризации и подходы к оценке расстояния между исследуемыми переменными (евклидово, Чебышева, манхэттенское) обеспечили оценку воспроизводимости выявленных феноменов. Обработка осуществлялась как в программном пакете Statistica 8.0, так и в оригинальном ПО. Конкретная версия пакета Statistica 8.0 верифицировалась тестовыми выборками с известными результатами обработки.

Результаты и обсуждение. В ходе эксперимента были проанализированы частоты встречаемости аллелей изучаемых полиморфизмов. В полиморфизме rs3759129 гена *AQP5* встречаемость генотипа A/A составляла 81,4 %, A/C – 16,3 %, C/C – 2,3%. В полиморфизме rs429358 гена *APOE* частота встречаемости генотипа C/C составляла 74,5 %, C/T – 25,5 %. В полиморфизме rs10119 гена *TOMM40* генотип A/A встречался в 4,30 % случаев, G/A – в 23,40 %, G/G – в 72,30 %. В гене *BDNF* в полиморфизме rs6265 встречаемость генотипов составила: A/A – 4,30 %, G/A – 29,80 %, G/G – 65,90 %; в полиморфизме rs2030324: C/C – 23,40 %, C/T – 55,30 %, T/T – 21,30 %. В гене *HTR2A* в полиморфизме rs6313 наблюдалось следующее распределение: C/C – 19,10 %,

C/T – 66 %, T/T – 14,90 %; в полиморфизме rs4570625: G/G – 76,60 %, G/T – 23,40 %; в полиморфизме rs4290270: A/A – 2,10 %, A/T – 27,70 %, T/T – 70,20 %. Для полиморфизма rs7557529 гена *NFE2L2* наблюдалось следующее распределение частот встречаемости генотипов: C/C – 18,37 %, C/T – 42,86 %, T/T – 38,77 %.

Полученные в ходе оценки соответствий многомерные координаты исследуемых переменных (успешность/неуспешность овладения интерфейсами «мозг – компьютер», миографическим и дыхательным интерфейсами (рис. 1)) и генетические полиморфизмы были подвергнуты кластерному анализу с целью выявления пространственных групп. Предполагается, что близость переменных, связанных с параметрами работы интерфейса, с переменными, отражающими точечные мутации, может показать их взаимосвязь.

Рассмотрим результаты кластеризации для иерархических методов. Из рис. 2, где представлены результаты кластеризации в евклидовом пространстве с использованием метода «дальнего соседа», следует, что успешности овладения миографическим и дыхательными интерфейсами находятся достаточно близко друг к другу. Очевидно, это связано с тем, что сам дыхательный интерфейс по сути является вариантом миографического, где активность мышц трансформируется в параметры внешнего дыхания, являющиеся управляющими командами. При этом к этой же группе (выделено пунктирным прямоугольником) относятся и случаи с неуспешным овладением интерфейсом «мозг – компьютер». Использование критерия χ^2 показало отсутствие статистически значимых связей успешности освоения пользователем тех или иных интерфейсов ($p \gg 0,5$), однако анализ соответствий с последующей кластеризацией только указанных параметров без учёта генетических маркеров показал, что формируется компактный кластер, в котором находятся маркеры успешного освоения ДИ, ЭИ и неуспешного освоения НКИ. На следующем этапе с учётом потенциала НКИ рассмотрим особенности формирования субъективных шкал времени при работе с данным классом устройств. Оче-

видно, при любом виде операторской деятельности у выполняющего управляющие функции человека должно быть сформировано представление о том, сколько времени займёт

выполнение тех или иных его действий и команд. При этом данные субъективные шкалы должны максимально соответствовать объективным.

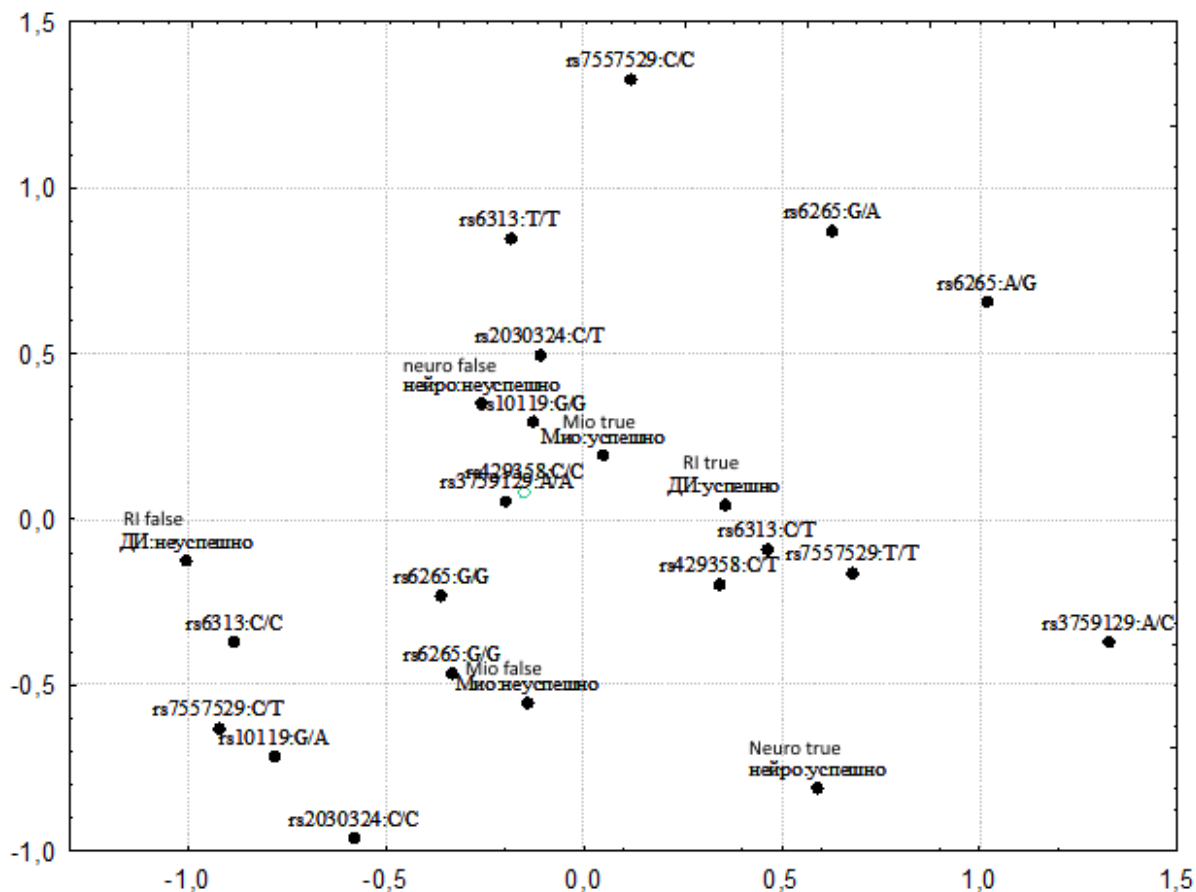


Рис. 1. Пример представления проекции на фрагмент плоскости 14-мерного пространства, отражающего взаиморасположение успешности овладения НКИ, ЭИ, ОИ и точечными мутациями. По осям OX и OY – условные единицы

Fig. 1. An example of a projection onto a fragment of a 14-dimensional space surface, reflecting the mutual location of the successful mastering of BCI, EI, ETI (eye tracking interface) and point mutations. Relative units are marked along axes OX and OY

В этот же кластер попадают следующие генотипы: *NFE2L2* rs7557529 (T/T), *HTR2A* rs6313 (C/T), *BDNF* rs6265 (G/G), *AQP5* rs3759129 (A/A), *TOMM40* rs10119 (G/G), *BDNF* rs2030324 (C/T), *APOE* rs429358 (C/C). При данной классификации значений точеч-

ных мутаций видно, что, как и предполагалось во введении, значение имеет именно конкретный генотип. Действительно, например, три генотипа полиморфизма *TOMM40* rs10119 (G/G, A/A, G/A) по результатам классификации находятся далеко друг от друга.

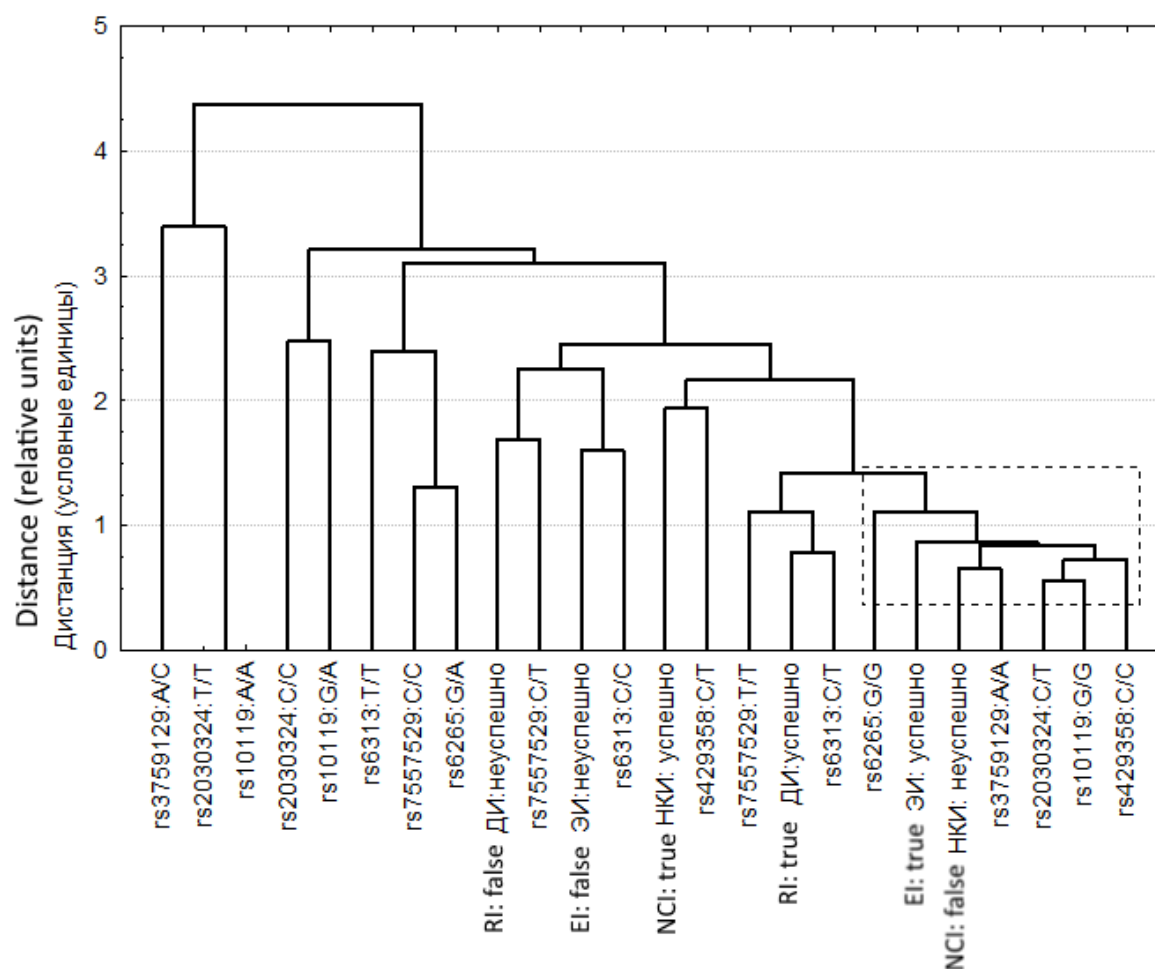


Рис. 2. Результаты кластеризации 14-мерного пространства данных, полученных на основе анализа соответствий

Fig. 2. Clustering results of 14-dimensional data space obtained on the basis of correspondence analysis

Из рис. 3 видно, что пользователи, не освоившие НКИ, т.е. не сумевшие сгенерировать число команд, превышающее порог случайного срабатывания устройства, демонстрировали переоценку времени, затраченного на выполнение задания. При этом набор генотипов полиморфизмов в аспекте расположения в следующем пространстве в значительной степени повторял таковой, полученный для набора переменных согласно рис. 2.

Однонуклеотидные полиморфизмы, представленные в данных кластерах, главным образом ассоциированы с когнитивными функциями. Полиморфизм rs6265 гена *BDNF* связан с заменой валина на метеонин в 66-м положе-

нии. G-аллель кодирует вариант гена с валином, А-аллель – с метеонином [1]. Ранее было выявлено, что полиморфизм *BDNF* rs6265 связан с когнитивными способностями: у лиц с генотипом A/A хуже кратковременная память и ниже способность к кратковременному обучению по сравнению с носителями генотипа G/G [2]. У носителей А-аллеля черепно-мозговые травмы в большей степени усугубляют нарушение когнитивных параметров по сравнению с носителями G-аллеля [3]. Среди людей с болезнью Альцгеймера у носителей А-аллеля быстрее происходит потеря кратковременной памяти и снижается объем гиппокампа, хотя влияния полиморфизма rs6265

на уровень β -амилоида ($A\beta$) не было обнаружено [4]. Люди G/G-генотипов обладают лучшей рабочей памятью и пространственной ориентацией, чем лица с A/A-генотипом [5]. Другой полиморфизм в гене *BDNF* –

rs2030234 тоже связан с когнитивными способностями. Носители T/T-генотипа продемонстрировали наихудшие результаты при выполнении теста на визуально-пространственную память [6].

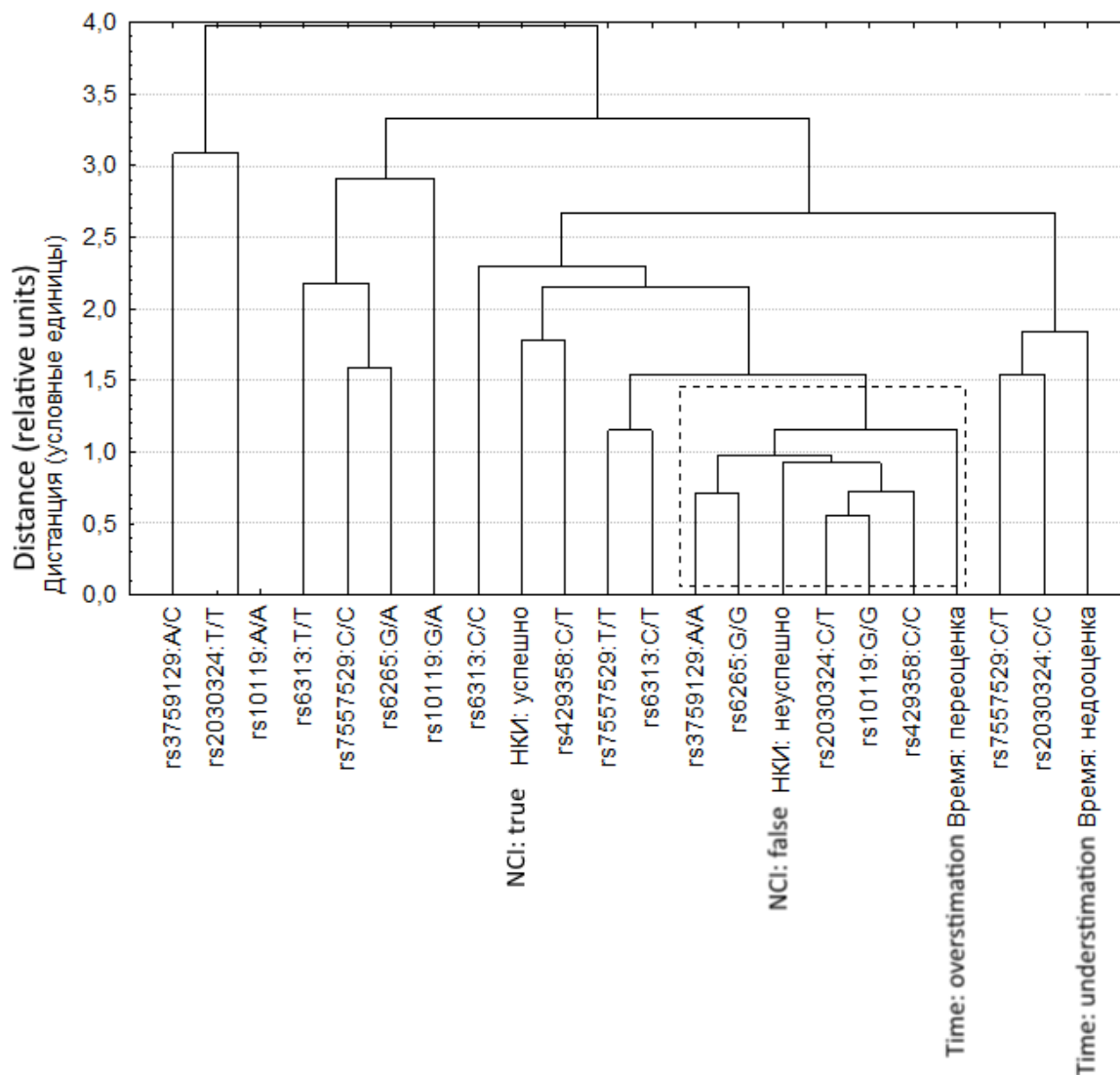


Рис. 3. Результаты кластерного анализа точечных мутаций, успешности освоения НКИ и субъективных шкал времени, сформировавшихся при работе с данным устройством

Fig. 3. Results of cluster analysis of point mutations, the successful BCI mastering and subjective time scales formed while working with the device

Локус 19q13.3 является крайне важным в аспекте когнитивных функций и когнитивных нарушений (например, при болезни Альцгеймера) [7]. Особый интерес представляют два гена – *APOE* и *TOMM40*. Генотип *APOE*

rs429358 C/C увеличивает риск возникновения болезни Альцгеймера в молодом возрасте в 61 раз, в пожилом возрасте в 12 раз [8]. В полиморфизме *TOMM40* rs10119 A-аллель оказывает эффект на когнитивные функции, но

только у пожилых людей, тогда как у молодых людей эффект близок к нулю [9]. При этом мы показали, что со степенью успешности освоения интерфейсов связан полиморфизм rs3759129 в гене *AQP5*. Нет литературных данных о том, что полиморфизмы в генах, кодирующих аквапорины, ассоциированы с когнитивными способностями, так как данные белки представляют собой мембранные водные каналы, которые обеспечивают пассивный перенос воды через липидный бислой, что оказывает чрезвычайно значимое влияние на секрецию слюны [10]. Сайт однонуклеотидной замены -1364 А/С в промоторе гена аквапорина-5 (*AQP5*) определяет уровень экспрессии *AQP5*. При генотипе *AQP5* А/А экспрессия выше, чем при альтернативных генотипах [11]. Влияние данного генетического полиморфизма на когнитивные функции показано нами впервые.

Примечательно, что не было обнаружено никакой взаимосвязи между успешностью освоения нейроинтерфейсов и полиморфизмами в гене *NFE2L2*. Данный ген кодирует транскрипционный фактор, который отвечает за широкий спектр функций в головном мозге, регулируя процессы митофагии, митохондриального биогенеза, антиоксидантной защиты [12]. По этой причине данный белок играет значительную роль при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Альцгеймера [13] и болезнь Паркинсона [14],

но мы не выявили его влияния на когнитивные способности здоровых субъектов. Кроме того, не было выявлено взаимосвязи для полиморфизма rs6313 гена *HTR2A*. Хотя данный полиморфизм в значительной степени влияет на эмоциональность людей [15, 16], что связано с их когнитивными способностями [17].

Заключение. Методами многомерной разведочной статистики проведен анализ взаимосвязи показателей работы с дыхательными, миографическими и нейрокомпьютерными интерфейсами однонуклеотидных полиморфизмов генов *BDNF*, *ТОММ40*, *АРОЕ*, *AQP5*. Показано, что в полученном многомерном (до 14 осей) пространстве переменные, отражающие успешность освоения миографических и дыхательных интерфейсов, тесно соседствуют с переменными, отражающими неуспешность освоения интерфейсов «мозг – компьютер». При этом переоценка субъективного времени, затраченного на выполнение задания, характерна для пользователей, не достигших успеха в применении. Таким образом, можно сделать вывод, что данные процессы находятся в тесной зависимости от факторов созревания и дифференциации нейронов, транспортеров питательных веществ через митохондриальную мембрану, от уровня аполипотеинов и от мембранных водных каналов, но механизм данной взаимосвязи нуждается в дальнейшем изучении.

Работа выполнена при поддержке РФФИ офи-м 17-29-02505.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Avgan N., Sutherland H.G., Spriggins L.K. BDNF Variants May Modulate Long-Term Visual Memory Performance in a Healthy Cohort. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (3): E655. DOI: 10.3390/ijms18030655.
2. McHughen S.A., Rodriguez P.F., Kleim J.A. BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. *Cereb. Cortex.* 2010; 20 (5): 1254–1262. DOI: 10.1093/cercor/bhp189.
3. McAllister T.W., Tyler A.L., Flashman L.A. Polymorphisms in the brain-derived neurotrophic factor gene influence memory and processing speed one month after brain injury. *J. Neurotrauma.* 2012; 29 (6): 1111–1118. DOI: 10.1089/neu.2011.1930.
4. Lim Y.Y., Villemagne V.L., Laws S.M. AIBL Research Group, Effect of BDNF Val66Met on memory decline and hippocampal atrophy in prodromal Alzheimer's disease: a preliminary study. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e86498. DOI: 10.1371/journal.pone.0086498.
5. Ismail M., Qureshi S.A. Molecular nature of T-cell receptors. *J. Pak. Med. Assoc.* 1991; 41 (8): 202–204.

6. *Weinstock-Guttman B., Benedict R.H., Tamaño-Blanco M.* The rs2030324 SNP of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with visual cognitive processing in multiple sclerosis. *Pathophysiology*. 2011; 18 (1): 43–52. DOI: 10.1016/j.pathophys.2010.04.005.
7. *Kulminski A.M., Huang J., Wang J.* Apolipoprotein E region molecular signatures of Alzheimer's disease. *Aging Cell*. 2018; 17 (4): e12779. DOI: 10.1111/ace1.12779.
8. *Rubinsztein D.C., Easton D.F.* Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. A meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10 (3): 199–209. DOI: 10.1159/000017120.
9. *Davies G., Armstrong N., Bis J.C.* Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N=53949). *Mol. Psychiatry*. 2015; 20 (2): 183–192. DOI: 10.1038/mp.2014.188.
10. *Matsuzaki T., Susa T., Shimizu K.* Function of the membrane water channel aquaporin-5 in the salivary gland. *Acta Histochem. Cytochem.* 2012; 45 (5): 251–259. DOI: 10.1267/ahc.12018.
11. *Rump K., Unterberg M., Bergmann L.* AQP5-1364A/C polymorphism and the AQP5 expression influence sepsis survival and immune cell migration: a prospective laboratory and patient study. *J. Transl. Med.* 2016; 14 (1): 321. DOI: 10.1186/s12967-016-1079-2.
12. *Dinkova-Kostova A.T., Abramov A.Y.* The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 88 (Pt. B): 179–188. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.036.
13. *Bahn G., Jo D.G.* Therapeutic Approaches to Alzheimer's Disease Through Modulation of NRF2. *Neuromolecular Med.* 2019; 21 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s12017-018-08523-5.
14. *Gureev A.P., Popov V.N.* Nrf2/ARE Pathway as a Therapeutic Target for the Treatment of Parkinson Diseases. *Neurochem. Res.* 2019; 44 (10): 2273–2279. DOI: 10.1007/s11064-018-02711-2.
15. *Racine S.E., Culbert K.M., Larson C.L.* The possible influence of impulsivity and dietary restraint on associations between serotonin genes and binge eating. *J. Psychiatr. Res.* 2009; 43 (16): 1278–1286. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.05.002.
16. *Jakubczyk A., Wrzosek M., Lukaszkiwicz J.* The CC genotype in HTR2A T102C polymorphism is associated with behavioral impulsivity in alcohol-dependent patients. *J. Psychiatr. Res.* 2012; 46 (1): 44–49. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.09.001.
17. *Gong P., Li J., Wang J., Lei X.* Variations in 5-HT2A influence spatial cognitive abilities and working memory. *Can. J. Neurol. Sci.* 2011; 38 (2): 303–308. DOI: 10.1017/s0317167100011513.

Поступила в редакцию 09.09.2020; принята 13.11.2020.

Авторский коллектив

Туровский Ярослав Александрович – доктор технических наук, доцент, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией медицинской кибернетики факультета компьютерных наук, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1; старший научный сотрудник лаборатории № 38, ФГБУН Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова Российской академии наук. 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, 65; e-mail: yaroslav_turovsk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-885X>.

Гуреев Артем Петрович – ассистент кафедры генетики, цитологии и биоинженерии медико-биологического факультета, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1; младший научный сотрудник лаборатории метагеномики и пищевых биотехнологий, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий». 394036, Россия, г. Воронеж, пр-т Революции, 19; e-mail: gureev@bio.vsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-532>.

Виткалова Инна Юрьевна – аспирант кафедры биохимии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий». 394036, Россия, г. Воронеж, пр-т Революции, 19; младший научный сотрудник кафедры биохимии и физиологии клетки, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1; e-mail: vitkalovai@inbox.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-0845>.

Чумаченко Анастасия Геннадьевна – старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов критических состояний Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского, ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации». 107031, Россия, г. Москва, ул. Петровка, 25, с. 2; e-mail: a_chumachenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6279-284>.

Попов Василий Николаевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой генетики, цитологии и биоинженерии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1; ректор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий». 394036, Россия, г. Воронеж, пр-т Революции, 19; e-mail: pvn@bio.vsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-868>.

Образец цитирования

Туровский Я.А., Гуреев А.П., Виткалова И.Ю., Чумаченко А.Г., Попов В.Н. Взаимосвязь полиморфизмов генов *BDNF*, *tomm40*, *APOE*, *AQP5* с эффективностью освоения перспективных интерфейсов «человек – компьютер». Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 110–121. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-110-121.

CORRELATION OF BDNF, TOMM40, APOE, AQP5 GENE POLYMORPHISMS AND EFFICACY OF HUMAN - COMPUTER INTERFACES

Ya.A. Turovskiy^{1,2}, A.P. Gureev^{1,4}, I.Yu. Vitkalova^{1,4},
A.G. Chumachenko³, V.N. Popov^{1,4}

¹ Voronezh State University, Voronezh, Russia;

² V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

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

⁴ Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia

The aim of this paper is to assess the correlation of BDNF (brain derived neurotrophic factor), TOMM40 (translocase of outer mitochondrial membrane 40), APOE (apolipoprotein E), AQP5 (aquaporin 5), NFE2L2 (nuclear factor, erythroid 2 like 2), HTR2A (5-hydroxytryptamine receptor 2A), TPH2 gene polymorphisms and the efficacy of human-computer interfaces.

Materials and Methods. The authors applied IT methods, namely, human-computer interfaces, and molecular genetic techniques. The following human-computer interfaces were used: brain-computer interface (BCI), electromyographic interface (EI) and respiratory interface (RI). The accuracy of all interfaces was determined by the number of correctly selected by the trial subject blocks containing the required symbol. The molecular and genetic method was based on genotyping using PCP-RFLP analysis. Statistical processing of the results was carried out.

Results. It is shown that in the obtained multidimensional (up to 14 axes) space the variables reflecting the successfulness of myographic and respiratory interfaces closely correlate with the variables reflecting the failure of "brain-computer" interfaces. Moreover, the overestimation of the subjective time spent on the task is typical for failures.

Conclusion. Thus, the processes under consideration are closely dependent on maturation and differentiation of neurons, on nutrient transport through mitochondrial membrane, on apolipoprotein level, and on membrane water channels. However, the mechanism of such a correlation needs further research.

Keywords: genotyping, polymorphisms, neurocomputer interfaces, BDNF, TOMM40, APOE, AQP5.

This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant oqu-m 17-29-02505).

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

References

1. Avgan N., Sutherland H.G., Spriggins L.K. BDNF Variants May Modulate Long-Term Visual Memory Performance in a Healthy Cohort. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (3): E655. DOI: 10.3390/ijms18030655.
2. McHughen S.A., Rodriguez P.F., Kleim J.A. BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. *Cereb. Cortex.* 2010; 20 (5): 1254–1262. DOI: 10.1093/cercor/bhp189.

3. McAllister T.W., Tyler A.L., Flashman L.A. Polymorphisms in the brain-derived neurotrophic factor gene influence memory and processing speed one month after brain injury. *J. Neurotrauma*. 2012; 29 (6): 1111–1118. DOI: 10.1089/neu.2011.1930.
4. Lim Y.Y., Villemagne V.L., Laws S.M. AIBL Research Group, Effect of BDNF Val66Met on memory decline and hippocampal atrophy in prodromal Alzheimer's disease: a preliminary study. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e86498. DOI: 10.1371/journal.pone.0086498.
5. Ismail M., Qureshi S.A. Molecular nature of T-cell receptors. *J. Pak. Med. Assoc.* 1991; 41 (8): 202–204.
6. Weinstock-Guttman B., Benedict R.H., Tamaño-Blanco M. The rs2030324 SNP of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with visual cognitive processing in multiple sclerosis. *Pathophysiology*. 2011; 18 (1): 43–52. DOI: 10.1016/j.pathophys.2010.04.005
7. Kulminski A.M., Huang J., Wang J. Apolipoprotein E region molecular signatures of Alzheimer's disease. *Aging Cell*. 2018; 17 (4): e12779. DOI: 10.1111/ace1.12779.
8. Rubinsztein D.C., Easton D.F. Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. A meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10 (3): 199–209. DOI: 10.1159/000017120.
9. Davies G., Armstrong N., Bis J.C. Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N=53949). *Mol. Psychiatry*. 2015; 20 (2): 183–192. DOI: 10.1038/mp.2014.188.
10. Matsuzaki T., Susa T., Shimizu K. Function of the membrane water channel aquaporin-5 in the salivary gland. *Acta Histochem. Cytochem.* 2012; 45 (5): 251–259. DOI: 10.1267/ahc.12018.
11. Rump K., Unterberg M., Bergmann L. AQP5-1364A/C polymorphism and the AQP5 expression influence sepsis survival and immune cell migration: a prospective laboratory and patient study. *J. Transl. Med.* 2016; 14 (1): 321. DOI: 10.1186/s12967-016-1079-2.
12. Dinkova-Kostova A.T., Abramov A.Y. The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 88 (Pt. B): 179–188. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.036.
13. Bahn G., Jo D.G. Therapeutic Approaches to Alzheimer's Disease Through Modulation of NRF2. *Neuromolecular Med.* 2019; 21 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s12017-018-08523-5.
14. Gureev A.P., Popov V.N. Nrf2/ARE Pathway as a Therapeutic Target for the Treatment of Parkinson Diseases. *Neurochem. Res.* 2019; 44 (10): 2273–2279. DOI: 10.1007/s11064-018-02711-2.
15. Racine S.E., Culbert K.M., Larson C.L. The possible influence of impulsivity and dietary restraint on associations between serotonin genes and binge eating. *J. Psychiatr. Res.* 2009; 43 (16): 1278–1286. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.05.002.
16. Jakubczyk A., Wrzosek M., Lukaszewicz J. The CC genotype in HTR2A T102C polymorphism is associated with behavioral impulsivity in alcohol-dependent patients. *J. Psychiatr. Res.* 2012; 46 (1): 44–49. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.09.001.
17. Gong P., Li J., Wang J., Lei X. Variations in 5-HT2A influence spatial cognitive abilities and working memory. *Can. J. Neurol. Sci.* 2011; 38 (2): 303–308. DOI: 10.1017/s0317167100011513.

Received 09 September 2020; accepted 13 November 2020.

Information about the authors

Turovskiy Yaroslav Aleksandrovich, Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory of Medical Cybernetics, Department of Computer Sciences, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Square, 1; Senior Researcher, Laboratory No. 38, V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences, Russian Academy of Sciences. 117997, Russia, Moscow, Profsoyuznaya St., 65; e-mail: yaroslav_turovsk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-885X>.

Gureev Artem Petrovich, Teaching Assistant, Chair of Genetics, Cytology and Bioengineering, Department of Medicine and Biology, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Square, 1; Junior Researcher, Laboratory of Metagenomics and Food Biotechnology, Voronezh State University of Engineering Technologies. 394036, Russia, Voronezh, Revolution Ave., 19; e-mail: gureev@bio.vsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-532>.

Vitkalova Inna Yur'evna, Post-Graduate Student, Chair of Biochemistry and Biotechnology, Voronezh State University of Engineering Technologies. 394036, Russia, Voronezh, Revolyutsii Ave., 19; Junior Researcher, Chair of Biochemistry and Cell Physiology, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Square, 1; e-mail: vitkalovai@inbox.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-0845>.

Chumachenko Anastasiya Gennad'evna, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Mechanisms of Critical States, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology. 107031, Russia, Moscow, Petrovka St., 25, Building 2; e-mail: a_chumachenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6279-284>.

Popov Vasily Nikolaevich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Genetics, Cytology and Bioengineering, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Square, 1; Rector, Voronezh State University of Engineering Technologies. 394036, Russia, Voronezh, Revolyutsii Ave., 19; e-mail: pvn@bio.vsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-868>.

For citation

Turovskiy Ya.A., Gureev A.P., Vitkalova I.Yu., Chumachenko A.G., Popov V.N. Vzaimosvyaz' polimorfizmov genov BDNF, tomm40, APOE, AQP5 s effektivnost'yu osvoeniya perspektivnykh interfeysov «chelovek-komp'yuter» [Correlation of BDNF, tomm40, APOE, AQP5 gene polymorphisms and efficacy of human-computer interfaces]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 4: 110–121. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-110-121 (in Russian).

УДК 57.085.2

DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-122-132

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 1265 НМ НА УРОВЕНЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И СИСТЕМУ ПОЛ – АОЗ В КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК СНО-К1 И А875

А.В. Хохлова, Л.В. Полуднякова, А.Ю. Федотова,
Д.А. Столяров, А.К. Гильмутдинова, Е.С. Погодина, Ю.В. Саенко,
И.И. Антонеева, Е.А. Белобородов

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Ближнее инфракрасное лазерное излучение обладает значительно большей способностью проникать в живые ткани по сравнению с оптическим излучением видимого диапазона и нередко оказывает противоположное действие на нормальные и злокачественные клетки, являясь, таким образом, перспективным инструментом для терапии поверхностных новообразований. Однако механизмы, лежащие в основе взаимодействия лазера и биологических структур, могут иметь различную природу в силу выбранной длины волны, мощности и некоторых других параметров излучения.

Цель работы – исследовать влияние лазерного излучения с длиной волны 1265 нм в дозах 9,45–18,9 Дж/см² на генерацию активных форм кислорода (АФК), уровень ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в нормальных и раковых клетках на примере линий эпителия яичника китайского хомячка СНО-К1 и меланомы человека А875.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на клеточных линиях СНО-К1 и А875, которые облучались источниками лазерного излучения с длиной волны 1265 нм, мощностью 4,2–100 мВт в течение 30–60 мин. Внутриклеточная концентрация АФК изучалась с помощью флуоресцентного окрашивания DCFH-DA, обработка изображений осуществлялась в программе ImageJ. Уровень продуктов ПОЛ и активность ферментов АОЗ определялись биохимическими методами. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием U-критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Результаты. В клетках линии СНО-К1 выявлено повышение уровня АФК, снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы, а также снижение уровня малонового диальдегида. В клетках линии А875 установлено повышение активности каталазы и уровня малонового диальдегида.

Выводы. Лазерное излучение с длиной волны 1265 нм способствует усилению генерации АФК и угнетению системы ПОЛ – АОЗ в нераковой клеточной линии СНО-К1, в то время как в клетках меланомы А875 наблюдаются противоположные эффекты облучения.

Ключевые слова: культура клеток, рак, меланома, низкоинтенсивное лазерное излучение, инфракрасное лазерное излучение, окислительный стресс, митохондрии, активные формы кислорода, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Введение. Меланома является самым агрессивным типом рака кожи. Показатель заболеваемости в мире растет ежегодно на 2–7 % [1]. Распространенность заболевания в России в течение 2015–2019 гг. возросла с 56,9 до 66,9 на 100 тыс. населения [2].

Медиана выживаемости пациентов с меланомой составляет всего 6–9 мес., а 5-летняя выживаемость – менее 5 % [3].

Существующие на сегодняшний день способы лечения меланомы кожи требуют высо-

котехнологичного подхода, а результаты лечения остаются сложно предсказуемыми. Это обстоятельство делает необходимым поиск новых методов системного и местного лечения. В настоящее время появляются экспериментальные исследования по использованию фотобиомодуляции в терапии меланомы [4, 5].

При поиске эффективных параметров лазерного излучения для терапии меланомы кожи важным аспектом является глубина воздействия, позволяющая максимально затронуть

новообразование. Среди спектров оптического излучения инфракрасный обладает максимальной глубиной проникновения [6]. В свою очередь внутриклеточным процессом, ассоциированным с данным диапазоном, является развитие окислительного стресса через продукцию супероксида [7, 8]. Клеточные механизмы, лежащие в основе клеточного адаптивного и/или активирующего окислительного стресса, вызываемого низкоуровневой световой или фотобиомодуляционной терапией, все еще остаются неясными для ближнего инфракрасного спектра (NIR) (750–3000 Нм), особенно для диапазона 1265–1270 Нм (самое высокое поглощение молекулярным кислородом) [9, 10].

Цель исследования. Изучение влияния низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 1265 нм на уровень оксидативного стресса и состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в клетках эпителия яичника китайского хомячка и меланомы человека.

Материалы и методы. Для работы были выбраны две культуры клеток эпителиального происхождения: нераковая линия эпителия яичника китайского хомячка CHO-K1 (ATCC® CCL-61™) и линия клеток меланомы человека A-875 (RRID:CVCL_4733).

Клетки культивировали в инкубаторе Sanyo MCO-18AIC (Япония) при влажности 100 %, температуре 37 °С и концентрации CO₂ 5 %. До и во время проведения эксперимента клетки содержали в культуральной среде RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) с добавлением 10 % эмбриональной бычьей сыворотки (Biosera, Франция) и гентамицина в концентрации 50 мг/л («ПанЭко», Россия).

За 24 ч до эксперимента клетки сеяли в 8-луночные слайд-флаконы (SPL Lifesciences, Южная Корея) в концентрации 10⁵ на ячейку. После прикрепления подвергали воздействию инфракрасного лазерного излучения с длиной волны 1265 нм.

Использовали следующие источники и параметры излучения:

1. Перестраиваемый узкополосный лазер Yenista Optics Osics T100 (Франция): длина волны – 1265 нм, мощность – 4,2 мВт, время облучения 30/60 мин, плотность энергии 9,45/18,9 Дж/см².

2. Лазерный диод LD-1265.5-FBG-350 (Innolume, Германия): длина волны 1265 нм, мощность 10/100 мВт, время облучения 30 мин, плотность энергии 22,5/225 Дж/см². Плотность энергии (Е, Дж/см²) лазерного излучения рассчитывали по формуле $E=Pt/S$, где P – средняя выходная мощность, Вт; t – время облучения, с; S – площадь облучения, см².

Облучение проводили в камере настольного инкубатора UNO H501-T (Okolab, Италия) в условиях, идентичных условиям культивирования. В то время как одну из ячеек слайд-флакона подвергали облучению, другая (контрольная) была закрыта металлической фольгой для защиты от излучения. Все эксперименты проводили не менее чем в трех повторях.

С помощью флуоресцентной микроскопии определяли концентрацию активных форм кислорода, используя краситель 2',7'-дихлорофлуоресцеин-диацетат (DCFH-DA, Sigma-Aldrich, США), как описано ранее [11].

Результат окрашивания оценивали с использованием инвертированного микроскопа Nikon Ti-S, дополненного фотокамерой DS-Qi1MC, объективом Nikon S Plan Fluor ELWD 20×0.45 с соответствующими фильтрами и ПК с программой Nikon NIS-elements 4.0.

Обработку изображений проводили в компьютерной программе ImageJ (Национальный институт здоровья, США). Скорректированную интегральную флуоресценцию клетки (СИФК) рассчитывали по формуле СИФК = интегральная плотность – (площадь выделенной клетки × фоновое значение флуоресценции) [12].

Для определения состояния системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) после облучения клетки снимали с использованием 0,25 % раствора трипсин-ЭДТА («ПанЭко», Россия), ресуспендировали в натрий-фосфатном буфере (pH 7,4) и подсчитывали количество клеток в каждом образце в камере Горяева. Далее натрий-фосфатный буфер удаляли центрифугированием, а клетки замораживали при -20 °С. Анализ продуктов ПОЛ и активности ферментов-антиоксидантов проводили в лизате клеток.

В клетках меланомы определяли уровень продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов (ДК),

кетодиенов (КД), оснований Шиффа (ОШ), малонового диальдегида (МДА), а также активность ферментативного звена антиоксидантной системы: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) и восстановленного глутатиона (GSH). Уровень ДК, КД и ОШ определяли спектрофотометрически по методике И.А. Волчегорского [13]. Содержание этих продуктов рассчитывали по отношению оптических плотностей гептановой фазы E232/220 (ДК), E278/220 (КД), E400/E220 (ОШ). Уровень МДА (мкмоль/л) определяли в тесте с тибарбитуровой кислотой по методу Л.И. Андреевой и соавт. [14]; активность каталазы и уровень GSH – по методу А.И. Карпищенко [15]; активность ГР – по методу В.С. Асатиани [16]. Активность СОД оценивали по способности конкурировать с нитросиним тетразолием (НСТ) за супероксидный анион по методу М. Nishikimi [17].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Stata v. 6.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли, используя непараметрический U-критерий Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Результаты

Оксидативный стресс. При облучении клеток CHO-K1 лазерным излучением с плотностью энергии 9,45 Дж/см² достоверно увеличилась концентрация АФК по сравнению с контролем (в 1,47 раза). В клетках меланомы человека A875 изменений в концентрации АФК не произошло (рис. 1).

При увеличении плотности энергии облучения до 22,5 Дж/см² в клетках линии CHO-K1 также наблюдалось достоверное повышение концентрации АФК (в 1,48 раза), при этом изменений в культуре клеток меланомы человека при плотностях энергии 22,5 и 225 Дж/см² не отмечалось.

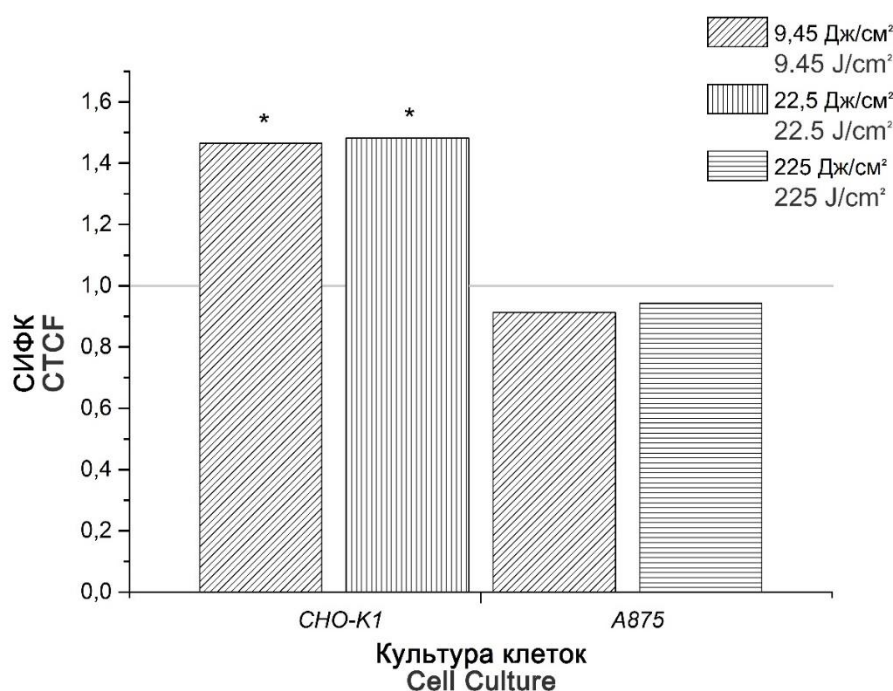


Рис. 1. Внутриклеточная концентрация активных форм кислорода в культурах клеток эпителия яичника китайского хомячка CHO-K1 и меланомы человека A875 при воздействии лазерного излучения с длиной волны 1265 нм и плотностью энергии 9,45, 22,5 и 225 Дж/см², отношение значения скорректированной интегральной флуоресценции (СИФК) эксперимента к контролю.

* – достоверное отличие между экспериментом и контролем ($p < 0,05$)

Fig. 1. Intracellular concentration of reactive oxygen species in the Chinese hamster ovary epithelial cell line CHO-K1 and human melanoma A875 under laser therapy (1265 nm, energy density 9.45, 22.5 and 225 J/cm²), corrected total cell fluorescence (CTCF) – fold change compared to control.

* – the difference between experimental and control groups is statistically significant ($p < 0.05$)

Система ПОЛ – АОЗ. Нами установлено, что непрерывное лазерное облучение на длине волны 1265 нм, мощностью 4,2 мВт и плотностью энергии 9,45 Дж/см² достоверно изменило (относительно контроля) содержание вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида – в клетках меланомы и клетках эпителия яичника CHO-K1 (табл. 1). В клет-

ках меланомы произошел достоверный рост уровня МДА – в 1,9 раза, в клетках линии CHO-K1 уровень МДА снизился в 2 раза. Уровень продуктов перекисного окисления: диеновых конъюгатов, кетодиенов и оснований Шиффа – ни в одной из исследуемых клеточных линий достоверно не изменился.

Таблица 1
Table 1

Показатели системы ПОЛ – АОЗ в культурах клеток меланомы A875 (E=18,9 Дж/см²) и эпителия яичника китайского хомячка CHO-K1 (E=9,45 Дж/см²)

Indicators of AOD system and LPO products in A875 human melanoma cells (E=18.9 J/cm²) and Chinese hamster ovary epithelial cells CHO-K1 (E=9.45 J/cm²)

Показатель Parameter	Клеточная линия A875 A875 cell line		Клеточная линия CHO-K1 CHO-K1 cell line	
	Контроль Control	Опыт Experiment	Контроль Control	Опыт Experiment
МДА, мкмоль/л Malondialdehyde, μmol/L	14,15±1,53	27,32±1,7*	11,81±1,4	5,86±0,3*
ДК, ед. опт. пл./мл Diene conjugates, opt. density units/ml	1,74±0,18	1,61±0,11	0,49±0,01	0,52±0,1
КД, ед. опт. пл./мл Ketodienes, opt. density units/ml	0,18±0,005	0,19±0,002	0,04±0,01	0,05±0,01
ОШ, ед. опт. пл./мл Schiff base, opt. density units/ml	0,019±0,02	0,018±0,1	0,002±0,0005	0,003±0,001
СОД, усл. ед./л Superoxide dismutase, standard units/L	1,405±0,41	1,804±0,86	2,94±0,32	0,46±0,15*
Каталаза, ммоль/мин/л Catalase, mmol/min/L	66,97±9,94	151,68±15,78*	15,61±5,22	7,11±1,77*
ГПО, ммоль/мин/л Glutathione peroxidase, mmol/min/L	116±28,97	135,10±20,48	35,76±5,78	30,79±2,86
Глутатион, мкмоль/л Glutathione, μmol/L	0,644±0,077	0,687±0,057	0,149±0,03	0,184±0,023

Примечание. * – достоверные различия по сравнению с контролем (p<0,05).

Note. * – the differences are significant compared with the control group (p<0.05).

Анализ активности ферментов АОЗ в клеточных линиях показал, что уровень активности СОД в клетках CHO-K1 достоверно снизился более чем в 6 раз относительно контроля, а в клетках меланомы не изменился.

Активность каталазы под влиянием лазерного излучения достоверно возросла в клетках меланомы, однако в эпителиальных клетках

линии CHO-K1 произошло ее достоверное снижение.

Под влиянием лазерного излучения с плотностью энергии 9,45 Дж/см² не произошло значимых изменений в системе глутатиона ни в одной из исследуемых клеточных линий. Уровень глутатиона и активность ферментов, осуществляющих обратимое превра-

щение восстановленного глутатиона в окисленный, – глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы – не изменились.

Обсуждение. Увеличение концентрации активных форм кислорода и развитие окислительного стресса в ответ на воздействие лазерного излучения в диапазоне 1265–1270 нм было показано для фотобиомодуляции в разных дозах как на нормальных, так и на раковых клетках [9, 11, 18–20]. При этом наблюдались изменение мембранного потенциала митохондрий, окисление белков и ДНК, клеточная гибель и некоторые другие клеточные события. Подобная реакция клеток на облучение предположительно обусловлена вмешательством в работу митохондрий, считающихся основными акцепторами лазерного излучения в силу своей структуры и функции [21–25].

Облучение культуры меланомы человека A875 показало специфическую стойкость клеток к лазерному излучению в дозе от 9,45 до 225 Дж/см², что выражалось в отсутствии развития окислительного стресса (рис. 1). Данный диапазон плотностей энергии излучения относится к низким и средневысоким, при которых показано разнонаправленное воздействие на пролиферацию меланомы в зависимости от дозы, интенсивности и кратности воздействия [26, 27]. Стоит отметить, что концентрация активных форм кислорода при воздействии лазерного излучения 1265 нм увеличивалась в нормальных и раковых клетках как в данной работе, так и в предыдущих исследованиях [11, 19].

В связи с этим возникает вопрос, является ли подобный эффект особенностью изученной клеточной линии, особенностями меланом в целом или обуславливается намного раньше и является отличительной особенностью клеток, контактировавших в своем онтогенезе с внешней средой и различными видами оптических излучений.

В целом можно говорить о том, что в нераковых клетках СНО-К1 свободнорадикальные процессы были репрессированы. Это подтверждалось снижением содержания МДА, происходящим на фоне нарушения в работе каскада антиокислительных ферментов [28].

Наши результаты согласуются с данными, полученными К. Khorsandi et al. [29], которые наблюдали повышение уровня МДА в клетках меланомы линии A375 под влиянием низкочастотного лазерного облучения с энергией 3 Дж/см². Исследователи также отметили снижение активности глутатионпероксидазы в клетках A375 при облучении низкочастотным лазерным излучением. В нашем эксперименте уровень активности данного фермента не изменился.

Заключение. Лазерное излучение с длиной волны 1265 нм и плотностью энергии 9,45–225 Дж/см² вызывает увеличение внутриклеточной концентрации активных форм кислорода в клетках СНО-К1 и не оказывает влияния на клетки меланомы человека A875. При оценке состояния системы ПОЛ – АОЗ установлено снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы, а также снижение концентрации малонового диальдегида в клетках СНО-К1 под влиянием лазерного излучения 1265 нм с плотностью энергии 9,45 Дж/см². В клетках A875 наблюдалось повышение активности каталазы и уровня малонового диальдегида при облучении с плотностью энергии 18,9 Дж/см² по сравнению с необлученным контролем. Прочие компоненты системы антиоксидантной защиты (глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, глутатион) и уровень продуктов ПОЛ (кетодиены, диеновые конъюгаты, основания Шиффа) в исследованных клеточных линиях воздействием лазерного излучения затронуты не были.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-415-730003 p_a).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Gladfelter P., Darwish N.E., Mousa S.A. Current status and future direction in the management of malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2017; 27 (5): 403–410.

2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239.
3. *Гафтон Г.И., Анисимов В.В., Гельфонд М.Л., Семилетова Ю.В., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Новик А.В., Мяснянкин М.Ю.* Клинико-иммунологическая оценка эффективности неoadъювантной фотодинамической терапии в хирургическом лечении первичной меланомы кожи. Сибирский онкологический журнал. 2015; 2: 31–38.
4. *Peidaee P., Almansour N.M., Pirogova E.* In vitro evaluation of low-intensity light radiation on murine melanoma (B16F10) cells. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2016; 54 (2–3): 325–332.
5. *Chen Z., Li W., Hu X., Liu M.* Irradiance plays a significant role in photobiomodulation of B16F10 melanoma cells by increasing reactive oxygen species and inhibiting mitochondrial function. *Biomed. Opt. Express.* 2019; 11 (1): 27–39.
6. *Ash C., Dubec M., Donne K., Bashford T.* Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods. *Lasers Med. Sci.* 2017; 32 (8): 1909–1918.
7. *Costa Carvalho J.L., de Brito A.A., de Oliveira A.P., de Castro Faria Neto H.C., Pereira T.M., de Carvalho R.A., Anatriello E., Aimbire F.* The chemokines secretion and the oxidative stress are targets of low-level laser therapy in allergic lung inflammation. *J. Biophotonics.* 2016; 9 (11–12): 1208–1221.
8. *Firat E.T., Dağ A., Günay A., Kaya B., Karadede M.I., Kanay B.E., Ketani A., Evliyaoğlu O., Uysal E.* The effects of low-level laser therapy on palatal mucoperiosteal wound healing and oxidative stress status in experimental diabetic rats. *Photomed. Laser Surg.* 2013; 31 (7): 315–321.
9. *Sokolovski S.G., Zolotovskaya S.A., Goltsov A., Pourreyron C., South A.P., Rafailov E.U.* Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells. *Sci Rep.* 2013; 3: 3484.
10. *Oliveira C.S., Turchiello R., Kowaltowski A.J., Indig G.L., Baptista M.S.* Major determinants of photoinduced cell death: Subcellular localization versus photosensitization efficiency. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 51 (4): 824–833.
11. *Khokhlova A., Zolotovskii I., Stoliarov D., Vorsina S., Liamina D., Pogodina E., Fotiadi A., Saenko Y., Sokolovski S., Rafailov E.* The Photobiomodulation of Vital Parameters of the Cancer Cell Culture by Low Dose of Near-IR Laser Irradiation. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics.* 2019; 25 (1): 1–10.
12. *McCloy R.A., Rogers S., Caldon C.E., Lorca T., Castro A., Burgess A.* Partial inhibition of Cdk1 in G2 phase overrides the SAC and decouples mitotic events. *Cell Cycle.* 2014; 13 (9): 1400–1412.
13. *Волчегорский В.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г.* Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропаноловых экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии.* 1989; 1: 127–131.
14. *Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А.* Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело.* 1988; 11: 41–43.
15. *Карпищенко А.И., ред.* Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 792.
16. *Асатиани В.С.* Ферментные методы анализа. М.; 1969: 607–610.
17. *Nishikimi M., Appa N., Yagi K.* The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenacinemethosulfate and molecular oxygen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1972; 46: 849–854.
18. *Anquez F., Yazidi-Belkoura I., Randoux S., Suret P., Courtade E.* Cancerous cell death from sensitizer free photoactivation of singlet oxygen. *Photochem Photobiol.* 2012; 88 (1): 167–174.
19. *Saenko Y.V., Glushchenko E.S., Zolotovskii I.O., Sholokhov E., Kurkov A.* Mitochondrial dependent oxidative stress in cell culture induced by laser radiation at 1265 nm. *Lasers Med. Sci.* 2016; 31 (3): 405–413.
20. *Khokhlova A., Zolotovskii I., Stoliarov D., Vorsina S., Liamina D., Pogodina E., Fotiadi A., Saenko Y., Sokolovski S., Rafailov E.* Effects of high and low level 1265 nm laser irradiation on HCT116 cancer cells. *Proc. SPIE.* 2019; 10861: 108610L. DOI: 10.1117/12.2509529.
21. *Pastore D., Greco M., Passarella S.* Specific helium-neon laser sensitivity of the purified cytochrome c oxidase. *Int. J. Radiat. Biol.* 2000; 76 (6): 863–870.
22. *Eells J.T., Wong-Riley M.T., Ver Hoeve J., Henry M., Buchman E.V., Kane M.P., Gould L.J., Das R., Jett M., Hodgson B.D., Margolis D., Whelan H.T.* Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion.* 2004; 4 (5–6): 559–567.

23. Wong-Riley M.T., Liang H.L., Eells J.T., Chance B., Henry M.M., Buchmann E., Kane M., Whelan H.T. Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: role of cytochrome c oxidase. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (6): 4761–4771.
24. Gonzalez-Lima F., Auchter A. Protection against neurodegeneration with low-dose methylene blue and near-infrared light. *Front. Cell Neurosci.* 2015; 9: 179.
25. Khokhlova A., Zolotovskii I., Sokolovski S., Saenko Y., Rafailov E., Stoliarov D., Pogodina E., Svetukhin V., Sibiry V., Fotiadi A. The light-oxygen effect in biological cells enhanced by highly localized surface plasmon-polaritons. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 1269. DOI: 10.1038/s41598-020-58159-4.
26. Frigo L., Luppi J.S., Favero G.M., Durnavei A.M., Penna S.C., Bjordal J.M., Bensadoun R.J., Lopes-Martins R.A. The effect of low-level laser irradiation (In-Ga-Al-AsP – 660 nm) on melanoma in vitro and in vivo. *BMC Cancer.* 2009; 9: 404.
27. Andreeva N.V., Yegorov Y.E., Belyavsky A.V., Zotov K.V., Yusupov V.I., Bagratashvili V.N., Kalashnikova M.V. The effect of infrared laser irradiation on the growth of human melanoma cells in culture. *Biophysics.* 2016; 61 (6): 979–984.
28. Франциянц Е.М., Солдаткина Н.В., Орловская Л.А., Даишков А.В. Некоторые показатели свободно-радикальных процессов и антиокислительной системы ткани опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны при различных вариантах течения рака. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 2: 38–44.
29. Khorsandi K., Kianmehr Z., Hosseinmardi Z., Hosseinzadeh R. Anti-cancer effect of gallic acid in presence of low level laser irradiation: ROS production and induction of apoptosis and ferroptosis. *Cancer Cell Int.* 2020; 20: 18.

Поступила в редакцию 10.09.2020; принята 09.10.2020.

Авторский коллектив

Хохлова Анна Вячеславовна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной биологии НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: avhohlova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3976-8805>.

Полуднякова Людмила Викторовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ya.mila-33@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1096-444X>.

Федотова Антонина Юрьевна – ассистент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tonechkatuzeeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1027-8885>.

Столяров Дмитрий Александрович – кандидат физико-математических наук, научный сотрудник лаборатории квантовой электроники и оптоэлектроники НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dmitreyst@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8635-2346>.

Гильмутдинова Айгуль Камиловна – студент 4 курса экологического факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: gilmutdinovaajgul@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9937-8000>.

Погодина Евгения Сергеевна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной биологии НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: janeg1411@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

Саенко Юрий Владимирович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной биологии НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: saenko@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

Антонеева Инна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: antoneevaii@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Белобородов Евгений Алексеевич – младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной биологии НИТИ им С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

Образец цитирования

Хохлова А.В., Полуднякова Л.В., Федотова А.Ю., Столяров Д.А., Гильмутдинова А.К., Погодина Е.С., Саенко Ю.В., Антонеева И.И., Белобородов Е.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 1265 нм на уровень активных форм кислорода и систему ПОЛ – АОЗ в культурах клеток CHO-K1 и A875. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 122–132. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-122-132.

EFFECT OF LOW INTENSITY LASER THERAPY (WAVELENGTH 1265 NM) ON THE LEVEL OF ACTIVE OXYGEN AND LIPID PEROXIDATION-ANTIOXIDANT SYSTEM IN CHO-K1 AND A875 CELLS

A.V. Khokhlova, L.V. Poludnyakova, A.Yu. Fedotova, D.A. Stolyarov, A.K. Gil'mutdinova, E.S. Pogodina, Yu.V. Saenko, I.I. Antoneeva, E.A. Beloborodov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Near-infrared laser therapy has a significantly greater ability to penetrate living tissues compared to visible range optical radiation and often has the opposite effect on normal and malignant cells, thus being a promising tool for superficial neoplasm therapy. However, the mechanisms underlying the interaction between laser and biological structures can be of a different nature due to the chosen wavelength, power, and other radiation parameters.

The aim of the paper is to study the efficacy of laser radiation with a wavelength of 1265 nm (9.45–18.9 J/cm²) on the generation of reactive oxygen species (ROS), the enzyme level of the antioxidant defence (AOD) and lipid peroxidation (LPO) in normal and cancer cells of Chinese hamster ovary epithelial cell line CHO-K1 and human melanoma A875.

Materials and Methods. The experiment was carried out on cell lines CHO-K1 and A875, which were submitted to laser irradiation (wavelength 1265 nm, power 4.2–100 mW) for 30–60 min. Fluorescent staining with DCFH-DA was used to study intracellular ROS concentration; ImageJ software was used for image processing. The level of LPO products and the activity of AOD enzymes were determined by biochemical methods. Statistical processing of the results was carried out using the Mann–Whitney U-test ($p < 0.05$).

Results. The authors revealed an increase in ROS level, a decrease in superoxide dismutase and catalase activity, and a decrease in malondialdehyde level in CHO-K1 cells. An increase in catalase activity and malondialdehyde level was observed in A875 cells.

Conclusion. Laser therapy (wavelength 1265 nm) enhances ROS generation and suppresses LPO-AOD system in the noncancerous cell line CHO-K1. However, opposite irradiation effects are observed in melanoma A875 cells.

Keywords: cell culture, cancer, melanoma, low level laser therapy, infrared laser therapy, oxidative stress, mitochondria, reactive oxygen species, lipid peroxidation, antioxidant defence.

This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant № 19-415-730003 p_a).

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

References

1. Gladfelter P., Darwish N.E., Mousa S.A. Current status and future direction in the management of malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2017; 27 (5): 403–410.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu* [Cancer care in Russia in 2019]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2020. 239 (in Russian).

3. Gafton G.I., Anisimov V.V., Gel'fond M.L., Semiletova Yu.V., Baldueva I.A., Nekhaeva T.L., Novik A.V., Myasnyankin M.Yu. Kliniko-immunologicheskaya otsenka effektivnosti neoad'yuvantnoy fotodinamicheskoy terapii v khirurgicheskom lechenii pervichnoy melanomy kozhi [Clinical and immunological evaluation of neoadjuvant photodynamic therapy in the surgical treatment of primary skin melanoma]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2015; 2: 31–38 (in Russian).
4. Peidaee P., Almansour N.M., Pirogova E. In vitro evaluation of low-intensity light radiation on murine melanoma (B16F10) cells. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2016; 54 (2–3): 325–332.
5. Chen Z., Li W., Hu X., Liu M. Irradiance plays a significant role in photobiomodulation of B16F10 melanoma cells by increasing reactive oxygen species and inhibiting mitochondrial function. *Biomed. Opt. Express*. 2019; 11 (1): 27–39.
6. Ash C., Dubec M., Donne K., Bashford T. Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods. *Lasers Med. Sci.* 2017; 32 (8): 1909–1918.
7. Costa Carvalho J.L., de Brito A.A., de Oliveira A.P., de Castro Faria Neto H.C., Pereira T.M., de Carvalho R.A., Anatriello E., Aimbire F. The chemokines secretion and the oxidative stress are targets of low-level laser therapy in allergic lung inflammation. *J. Biophotonics*. 2016; 9 (11–12): 1208–1221.
8. Firat E.T., Dağ A., Günay A., Kaya B., Karadede M.I., Kanay B.E., Ketani A., Evliyaoğlu O., Uysal E. The effects of low-level laser therapy on palatal mucoperiosteal wound healing and oxidative stress status in experimental diabetic rats. *Photomed. Laser Surg.* 2013; 31 (7): 315–321.
9. Sokolovski S.G., Zolotovskaya S.A., Goltsov A., Pourreyron C., South A.P., Rafailov E.U. Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells. *Sci Rep.* 2013; 3: 3484.
10. Oliveira C.S., Turchiello R., Kowaltowski A.J., Indig G.L., Baptista M.S. Major determinants of photoinduced cell death: Subcellular localization versus photosensitization efficiency. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 51 (4): 824–833.
11. Khokhlova A., Zolotovskii I., Stoliarov D., Vorsina S., Liamina D., Pogodina E., Fotiadi A., Saenko Y., Sokolovski S., Rafailov E. The Photobiomodulation of Vital Parameters of the Cancer Cell Culture by Low Dose of Near-IR Laser Irradiation. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*. 2019; 25 (1): 1–10.
12. McCloy R.A., Rogers S., Caldon C.E., Lorca T., Castro A., Burgess A. Partial inhibition of Cdk1 in G 2 phase overrides the SAC and decouples mitotic events. *Cell Cycle*. 2014; 13 (9): 1400–1412.
13. Volchegorskiy V.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G. Sopostavlenie razlichnykh podkhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v heptan-izopropanolovykh ekstraktakh krovi [Comparison of different approaches to lipid peroxidation product profile in heptane-isopropanol blood extracts]. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1989; 1: 127–131 (in Russian).
14. Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun A.A. Modifikatsiya metoda opredeleniya perekisey lipidov v teste s tiobarbiturovoy kislotoy [Modification of the method for determining lipid peroxides in thiobarbituric acid test]. *Laboratornoe delo*. 1988; 11: 41–43 (in Russian).
15. Karpishchenko A.I. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii: rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike*. Vol. 2 [Medical laboratory technology: Guidelines to clinical laboratory diagnosis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 792 (in Russian).
16. Asatiani V.S. *Fermentnye metody analiza* [Enzymatic methods of analysis]. Moscow; 1969: 607–610 (in Russian).
17. Nishikimi M., Appa N., Yagi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenacinemethosulfate and molecular oxygen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1972; 46: 849–854.
18. Anquez F., Yazidi-Belkoura I., Randoux S., Suret P., Courtade E. Cancerous cell death from sensitizer free photoactivation of singlet oxygen. *Photochem Photobiol.* 2012; 88 (1): 167–174.
19. Saenko Y.V., Glushchenko E.S., Zolotovskii I.O., Sholokhov E., Kurkov A. Mitochondrial dependent oxidative stress in cell culture induced by laser radiation at 1265 nm. *Lasers Med. Sci.* 2016; 31 (3): 405–413.
20. Khokhlova A., Zolotovskii I., Stoliarov D., Vorsina S., Liamina D., Pogodina E., Fotiadi A., Saenko Y., Sokolovski S., Rafailov E. Effects of high and low level 1265 nm laser irradiation on HCT116 cancer cells. *Proc. SPIE*. 2019; 10861: 108610L. DOI: 10.1117/12.2509529.
21. Pastore D., Greco M., Passarella S. Specific helium-neon laser sensitivity of the purified cytochrome c oxidase. *Int. J. Radiat. Biol.* 2000; 76 (6): 863–870.

22. Eells J.T., Wong-Riley M.T., Ver Hoeve J., Henry M., Buchman E.V., Kane M.P., Gould L.J., Das R., Jett M., Hodgson B.D., Margolis D., Whelan H.T. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion*. 2004; 4 (5–6): 559–567.
23. Wong-Riley M.T., Liang H.L., Eells J.T., Chance B., Henry M.M., Buchmann E., Kane M., Whelan H.T. Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: role of cytochrome c oxidase. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (6): 4761–4771.
24. Gonzalez-Lima F., Auchter A. Protection against neurodegeneration with low-dose methylene blue and near-infrared light. *Front. Cell Neurosci.* 2015; 9: 179.
25. Khokhlova A., Zolotovskii I., Sokolovski S., Saenko Y., Rafailov E., Stoliarov D., Pogodina E., Svetukhin V., Sibirny V., Fotiadi A. The light-oxygen effect in biological cells enhanced by highly localized surface plasmon-polaritons. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 1269. DOI: 10.1038/s41598-020-58159-4.
26. Frigo L., Luppi J.S., Favero G.M., Durnavei A.M., Penna S.C., Bjordal J.M., Bensadoun R.J., Lopes-Martins R.A. The effect of low-level laser irradiation (In-Ga-Al-AsP – 660 nm) on melanoma in vitro and in vivo. *BMC Cancer.* 2009; 9: 404.
27. Andreeva N.V., Yegorov Y.E., Belyavsky A.V., Zotov K.V., Yusupov V.I., Bagratashvili V.N., Kalashnikova M.V. The effect of infrared laser irradiation on the growth of human melanoma cells in culture. *Biophysics.* 2016; 61 (6): 979–984.
28. Frantsiyants E.M., Soldatkina N.V., Orlovskaya L.A., Dashkov A.V. Nekotorye pokazateli svobodnoradikal'nykh protsessov i antiokislitel'noy sistemy tkani opukholi molochnoy zhelezy i ee perifokal'noy zony pri razlichnykh variantakh techeniya raka [Some indicators of free radical processes and antioxidant system of breast tumor tissue and its perifocal zone in different types of cancer]. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy.* 2008; 2: 38–44 (in Russian).
29. Khorsandi K., Kianmehr Z., Hosseinmardi Z., Hosseinzadeh R. Anti-cancer effect of gallic acid in presence of low level laser irradiation: ROS production and induction of apoptosis and ferroptosis. *Cancer Cell Int.* 2020; 20: 18.

Received 10 September 2020; accepted 09 October 2020.

Information about the authors

Khokhlova Anna Vyacheslavovna, Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Biology, Research and Engineering Institute named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: avhohlova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3976-8805>.

Poludnyakova Lyudmila Viktorovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ya.mila-33@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1096-444X>.

Fedotova Antonina Yur'evna, Teaching Assistant, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tonechkatuzeeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1027-8885>.

Stolyarov Dmitriy Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Researcher, Laboratory of Quantum Electronics and Optoelectronics, Research and Engineering Institute named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dmitreyst@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8635-2346>.

Gil'mutdinova Aygul' Kamilovna, 4th-year Student, Ecological Department, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: gilmutdinovaajgul@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9937-8000>.

Pogodina Evgeniya Sergeevna, Candidate of Sciences (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Biology, Research and Engineering Institute named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: janeg1411@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

Saenko Yuriy Vladimirovich, Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Biology, Research and Engineering Institute named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

Antoneeva Inna Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Oncology and Radiation Diagnostics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: antoneevaii@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Beloborodov Evgeniy Alekseevich, Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Biology, Research and Engineering Institute named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

For citation

Khokhlova A.V., Poludnyakova L.V., Fedotova A.Yu., Stolyarov D.A., Gil'mutdinova A.K., Pogodina E.S., Saenko Yu.V., Antoneeva I.I., Beloborodov E.A. Vliyaniye nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya s dlinoy volny 1265 nm na uroven' aktivnykh form kisloroda i sistemu POL-AOZ v kul'turakh kletok CHO-K1 i A875 [Effect of low intensity laser therapy with (wavelength 1265 nm) on the level of active oxygen and lipid peroxidation-antioxidant system in CHO-K1 and A875 cells]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2020; 4: 122–132. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-122-132 (in Russian).

УДК 612.111:577.15:796.015.6

DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-133-141

АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ, ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ, ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ЭРИТРОЦИТАХ НЕТРЕНИРОВАННЫХ КРЫС В ПЛАВАТЕЛЬНОМ ТЕСТЕ «ДО ОТКАЗА»

В.Д. Шадрина, Н.А. Вахнина, Е.Р. Бойко

Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения
Российской академии наук, г. Сыктывкар, Россия

Для нетренированного организма физическая нагрузка – это физиологический стресс, сопровождающийся увеличением активных форм кислорода, уровень которых в клетке регулируется ферментами – антиоксидантами.

Цель – исследование активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) эритроцитов при воздействии однократной физической нагрузкой (ФН) разной интенсивности.

Материалы и методы. Работа выполнена на трехмесячных самцах крыс линии Wistar. Животные разделены на семь групп: виварный контроль (ВК); плававшие 60 мин без дополнительного веса (нагрузка умеренной интенсивности (УН)); четыре группы участвующих в нагрузочном тестировании: низкоинтенсивная ФН (НИ) – плавание с грузом 2 % от массы тела, высокоинтенсивная (ВИ) – плавание с грузом 8, 10 и 15 % от массы тела (ВИ8, ВИ10, ВИ15). Животные седьмой группы (ОС) в течение 60 мин находились на мелководье без возможности плавать, чтобы вызвать окислительный стресс без физической нагрузки.

Результаты. Во всех группах наблюдалось значимое снижение активности СОД и значимое повышение активности ГП и Г-6-ФДГ относительно ВК. Наибольшее снижение активности СОД показано в группах ОС и УН (на 36 и 33,5 %, $p < 0,01$). При нагрузочном тестировании в группе УН отмечалось снижение активности СОД на 29 % ($p < 0,01$), в группах ВИ – на 25, 26 и 22 % соответственно ($p < 0,05$). Активность ГП и Г-6-ФДГ повышена во всех экспериментальных группах ($p < 0,05$), активность ГП повышена в группе ОС на 78 %, Г-6-ФДГ – в группах ОС и УН на 160 %. Выводы. При воздействии однократной физической нагрузкой разной интенсивности наблюдается снижение активности СОД и повышение активности ГП, Г-6-ФДГ относительно контроля. Не выявлены различия активности СОД и Г-6-ФДГ между группами плававших крыс; показана тенденция к повышению активности ГП в зависимости от интенсивности нагрузки.

Ключевые слова: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, эритроциты, физическая нагрузка.

Введение. Физическая нагрузка разной интенсивности является распространенным методом исследования работоспособности, выносливости организма [1]. Физическая нагрузка до истощения, нагрузка на выносливость – это физиологический стресс, который сопровождается увеличением активных форм кислорода (АФК) [2], играющих роль сигнальных молекул при включении адаптационных механизмов [3].

Механизмы адаптации к физической нагрузке в нетренированном организме (срочная адаптация) отличаются от таковых в тре-

нированном (долговременная адаптация) тем, что на начальной стадии процесса приспособления к физической нагрузке окислительный стресс может привести к деструкции клеток тканей [3, 4]. Например, физическая нагрузка способствует метаболическим и структурным изменениям в эритроцитах в зависимости от ее интенсивности и продолжительности [5].

Сохранению функциональности и целостности эритроцитов способствует антиоксидантная система (АОС) [6]. Ключевым ферментом АОС является супероксиддисмутаза (СОД, КФ 1.15.1.1), прерывающая цепь сво-

боднорадикальных процессов в начале своего зарождения на стадии одноэлектронного восстановления кислорода с образованием супероксидного анион-радикала [3]. Глутатионпероксидаза (ГП, КФ 1.11.1.9) катализирует реакцию восстановления глутатионом нестойких органических гидропероксидов и перекиси водорода [3]. Наличие в цитозоле эритроцитов фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ, КФ 1.1.1.49) обеспечивает восстановление НАДФ до НАДФН, необходимого для перехода окисленного глутатиона в восстановленную форму и связывания АФК/перекисей, а также для поддержания тиоловых групп белков и ферментов в восстановленном состоянии, что особенно важно в условиях окислительного стресса [7]. Активность ферментов АОС взаимосвязана и сбалансирована, а их кооперативное действие необходимо для защиты клеток тканей от АФК [3].

В литературе имеются данные о влиянии физических нагрузок разной интенсивности и длительности на активность ферментов АОС крови [8] и тканей [9, 10] у человека и животных. Активность Г-6-ФДГ при различных режимах физической нагрузки изучается в основном у человека с пониженной активностью фермента [11]. Однако описывается значение этого фермента как ключевого в функционировании пентозофосфатного пути при адаптации к окислительному стрессу [12].

Таким образом, исследование активности ферментов АОС, способствующих повышению функциональности эритроцитов при адаптации организма к физической нагрузке, является одной из актуальных задач при изучении физиологических механизмов в обеспечении физической работоспособности.

Цель исследования. Изучение влияния однократной физической нагрузки разной интенсивности на активность СОД, ГП и Г-6-ФДГ эритроцитов крыс.

Материалы и методы. В работе использовали трехмесячных самцов крыс линии *Wistar* (масса тела 250–300 г). Животных содержали по 4 особи в клетке на стандартном рационе вивария, с доступом к воде *ad libitum*, при температуре 21 ± 1 °С и 12-часовом освещении. Доступ к пище прекращался не менее чем за два часа до эксперимента. Протокол ис-

следования одобрен этическим комитетом Института физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Животные случайным образом были разделены на семь групп: интактные крысы (виварный контроль (ВК)); животные, плававшие 60 мин без дополнительного веса (нагрузка умеренной интенсивности (УН)); четыре группы животных, участвующих в нагрузочном тестировании: низко интенсивная физическая нагрузка (НИ) – плавание с грузом 2 % от массы тела, высоко интенсивная физическая нагрузка (ВИ) – плавание с грузом 8, 10 и 15 % от массы тела (ВИ8, ВИ10 и ВИ15 соответственно). Животные седьмой группы (ОС) в течение 60 мин находились на мелководье при температуре $28,5 \pm 0,2$ °С без возможности плавать с целью вызвать окислительный стресс без физической нагрузки [13]. Все животные, за исключением групп ВК и ОС, предварительно проходили адаптацию к воде и плаванию, т.е. крысы плавали по 30 мин через день два раза [13] с последующим восстановлением через 10–14 дней для нивелирования эффекта тренировки. Крысы плавали в баке ($h=55$ см, $d=40$ см), заполненном десатурированной водой, чтобы избежать нежелательного влияния пузырьков газа на плавучесть животных. Для того чтобы исключить влияние температурного фактора при оценке физической работоспособности использовалась вода термонеutralного диапазона для лабораторных животных ($28,5 \pm 0,2$ °С) [14]. Высота столба воды составляла 40 см. После взвешивания животного металлическое кольцо фиксировали у основания хвоста эластичной нетравмирующей лентой, включение секундомера осуществляли в момент помещения животного в воду. Основными критериями развития полного утомления являлись три безуспешные попытки всплыть на поверхность или нахождение под водой более 10 с, сопровождавшееся опусканием на дно. Далее животное извлекали из воды, быстро обсушивали, декапитировали.

Определение активности СОД в смешанной крови проводили по методу [15], основанному на ингибировании реакции восстановления нитротетразолия синего в формазан (гидразинтетразолий) супероксидными анион-радикалами кислорода, генерируемыми систе-

мой «NADH-феназинметасульфат». Активность ГП определяли по убыли восстановленного глутатиона при его окислении гидроперекисью трет-бутила [16]. Активность Г-6-ФДГ в эритроцитах оценивали кинетическим методом с использованием коммерческих наборов (Sentinel, Италия) по скорости восстановления НАДФ до НАДФН, содержание которого регистрировали при длине волны 340 нм.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel и «Биостат» (версия 4.03). Различия считали значимыми при $p < 0,05$ по критерию Крускала–Уоллеса и критерию Данна для непараметрических выборок.

Результаты. Результаты фактического времени плавания крыс «до отказа» показали, что чем тяжелее груз, тем быстрее сокращается время плавания. С дополнительным грузом 8 % плавание длилось $2,98 \pm 0,89$ мин, 10 % – $2,0 \pm 0,33$ мин, 15 % – $1,53 \pm 0,1$ мин. Крысы с грузом 2 % разделились на две подгруппы по продолжительности плавания: $48,35 \pm 8,19$ мин ($n=3$) и $289,33 \pm 47,12$ мин ($n=3$).

Анализ полученных данных показал, что активность СОД в эритроцитах различалась в обследуемых группах животных (табл. 1). Наибольшее значение активности фермента зафиксировано у контрольных крыс (ВК), а наименьшее – у крыс ОС ($p < 0,01$). У крыс, плававших с утяжелением, активность СОД достоверно ниже по сравнению с животными из группы ВК ($p < 0,05$) и достоверно выше по сравнению с группой ОС только у ВИ8 ($p < 0,01$), ВИ10 ($p < 0,01$), ВИ15 ($p < 0,05$).

Активность ГП у крыс ВК была минимальная, у крыс ОС – максимальная ($p < 0,05$) (табл. 1). У крыс с умеренной, низко- и высокоинтенсивной нагрузкой наблюдалось снижение активности ГП относительно ОС. Статистически значимые различия активности фермента выявлены между ОС и ВИ8 ($p < 0,05$).

Изменение активности Г-6-ФДГ сходно с изменением активности ГП (табл. 1). Наименьшая активность фермента выявлена у животных в контроле, наибольшая – у животных из групп ОС и УН ($p < 0,05$).

Таблица 1

Table 1

Активность ферментов в эритроцитах крыс в плавательном тесте «до отказа» (M±SD)

Enzyme activity in rats' erythrocytes in "to-muscular-failure" swimming test (M±SD)

Показатель Indicator	ВК Vivarium control	Экспериментальные группы Experimental groups					
		ОС Oxidative stress	УН Moderate load	НИ Low intensity load	ВИ8 High intensity load (8)	ВИ10 High intensity load (10)	ВИ15 High intensity load (15)
СОД, у.е./Hb SOD, standard units/Hb	$0,641 \pm 0,15$ (n=16)	$0,406 \pm 0,14$ ** (n=7)	$0,426 \pm 0,11$ ** (n=10)	$0,452 \pm 0,11$ ** (n=6)	$0,484 \pm 0,06$ **## (n=6)	$0,472 \pm 0,04$ **## (n=6)	$0,501 \pm 0,08$ *# (n=6)
ГП, мкМ/Нб GP, μmol/ Hb	$585,05 \pm$ $\pm 125,5$ (n=7)	$1042,25 \pm$ $\pm 343,46$ * (n=6)	$830,13 \pm$ $\pm 152,47$ * (n=8)	$696,27 \pm$ $\pm 95,03$ (n=6)	$639,83 \pm$ $\pm 149,27$ # (n=7)	$827,51 \pm$ $\pm 308,4$ (n=6)	$847,09 \pm$ $\pm 284,75$ (n=5)
Г-6-ФДГ, МЕ/10 ⁹ эритроцитов G-6-FDH, mU/10 ⁹ erythrocytes	$463,40 \pm$ $\pm 108,26$ (n=5)	$1226,93 \pm$ $\pm 430,26$ * (n=5)	$1233,69 \pm$ $\pm 564,31$ * (n=5)	$718,57 \pm$ $\pm 213,24$ *# (n=5)	$693,61 \pm$ $\pm 135,48$ *# (n=5)	$775,55 \pm$ $\pm 338,79$ * (n=5)	$716,37 \pm$ $\pm 189,70$ * (n=5)

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с ВК при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$; # – различия достоверны по сравнению с ОС при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$.

Note. * – the differences are significant compared with the control group, $p < 0,05$, ** – the differences are significant compared with the control group, $p < 0,01$; # – the differences are significant compared with the oxidative stress, $p < 0,05$, ## – the differences are significant compared with the oxidative stress, $p < 0,01$.

Активность Г-6-ФДГ эритроцитов у крыс с низкоинтенсивной нагрузкой значимо не различалась по сравнению с группами высокоинтенсивной нагрузки (табл. 1).

Обсуждение. Анализ полученных данных свидетельствует об изменении активности ферментов АОС эритроцитов в зависимости от физиологического состояния животных. Животные из группы ОС были помещены в небольшое количество воды, где они большую часть времени стояли неподвижно, изредка опираясь передними лапами на стенку бака. Затем, чтобы оценить степень метаболических изменений, в частности в эритроцитах, возникающих в организме крыс при погружении в воду, они помещались в бак с водой, что для них является фактором стресса [13]. Вероятно, неподвижность, неадаптированность к воде и длительность воздействия (один час) явились причиной снижения активности СОД и повышения активности ГП и Г-6-ФДГ относительно контроля в результате повышенного образования АФК. Одной из причин снижения активности СОД является избыточное количество перекиси водорода, которая приводит к угнетению активности фермента [17]. Однако модификация СОД, приводящая к снижению активности энзима, предотвращается глутатионом [18]. Повышение активности ГП может быть связано с повышенным использованием восстановленного глутатиона [3]. В литературе есть данные о том, что избыточное количество перекиси водорода приводит к повышению активности пентозофосфатного пути [19]. В работе А.В. Макеевой и соавт. показано увеличение активности Г-6-ФДГ в условиях активации окислительного стресса на 70 % от контроля [20].

Таким образом, в результате острого стрессового воздействия в течение 60-минутного пребывания в воде показатели активности СОД, ГП, Г-6-ФДГ в эритроцитах свидетельствуют о развитии окислительного стресса у крыс в группе ОС.

Тест принудительного плавания как метод оценки выносливости (работоспособности) представляет собой комбинированный вид стресса, сочетающий эмоциональный стресс [21] и аэробно-анаэробную физическую нагрузку как физиологический стресс

[2, 13]. Плавательная нагрузка крыс в течение 60 мин является наиболее распространенным протоколом в исследовании влияния физических нагрузок, так как предполагается, что она не вызовет значительный рост маркеров окислительного стресса, но повысит эндогенную антиоксидантную защиту, поскольку является нагрузкой умеренной интенсивности [8]. В литературе есть данные о том, что регулярные умеренные физические упражнения ослабляют окислительный стресс [8, 22]. Представленные показатели активности СОД, ГП и Г-6-ФДГ (табл. 1) в эритроцитах крыс относительно контроля свидетельствуют о том, что у животных наблюдается окислительный стресс, вызванный однократной физической нагрузкой умеренной интенсивности. Возможно, однократное воздействие физической нагрузкой умеренной интенсивности приводит к окислительному повреждению клетки вследствие «ограниченного адаптивного ответа» [23]. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты исследования М.В. Балыкина и соавт., в котором показано, что не только однократные, но и повторяющиеся физические плавательные нагрузки в первые пять суток наблюдения сопровождаются снижением активности СОД и каталазы в миокарде крыс [24].

Согласно методическим рекомендациям [14] плавание с грузом 2,5–3,0 % от массы тела относится к низкому уровню нагрузок большой длительности (аэробный режим). Известно, что при динамической работе утомление наступает медленнее, чем при статической, из-за лучшего кровотока вследствие чередования сокращения и расслабления мышц. Достаточное кровоснабжение работающих мышц позволяет выполнять умеренную работу довольно долго. Полученные данные показывают, что у крыс могут быть значительные различия в их реакции на физическую нагрузку, так крысы НИ по времени плавания разделились на две подгруппы: одни плавали 30–60 мин, другие – 200–350 мин. Надо отметить, что активность СОД и ГП независимо от продолжительности плавания у всех животных этой группы была практически на одном уровне. Изменения активности изучаемых ферментов позволяют говорить о достоверном

снижении окислительного стресса в группе НИ: активность СОД значимо повысилась по сравнению с ОС ($p < 0,05$), а активность ГП снизились, приближаясь к контрольным показателям. В работе Т. Kawamura, I. Muraoka сообщается, что физиологический механизм, за счет которого происходит увеличение окислительного стресса при повышении интенсивности или длительности физической нагрузки, неизвестен [25].

Плавание с грузом 8, 10 и 15 % – это высокоинтенсивная физическая нагрузка в анаэробном режиме [14]. Уровень активности ферментов АОС эритроцитов между группами крыс, плававших с грузом 8, 10 и 15 %, статистически значимо не различался. Интересно отметить, что для групп НИ и ВИ8 общим является характер изменения активности СОД, ГП и Г-6-ФДГ (табл. 1). Одинаковый результат при разных режимах физической нагрузки

достигнут за разный промежуток времени. Вероятно, развитие окислительного стресса во время анаэробной нагрузки происходит быстрее, чем во время аэробной. Данные, полученные в группе нетренированных молодых мужчин, показывают, что в плазме изменения активности СОД и ГП в анаэробных условиях фиксируются через 5 мин, а в аэробных – через 20 мин [26]. Предположительно, что для усиления окислительного стресса более важную роль играет интенсивность физической нагрузки, а не ее продолжительность [27].

Заключение. При воздействии однократной физической нагрузкой разной интенсивности наблюдается снижение активности СОД и повышение активности ГП, Г-6-ФДГ относительно контроля; не выявлены различия активности СОД и Г-6-ФДГ между группами крыс; показана тенденция к повышению активности ГП в зависимости от интенсивности нагрузки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Даценко А.В. Регистрация показателей физической выносливости биообъектов при беге на тредбане и плавании с отягощением с помощью компьютерного безмаркерного видеотрекинга. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 10 (4): 776–771.
2. Ji L.L., Leichtweis S. Exercise and oxidative stress sources of free radicals and their impact on antioxidant systems. Age. 1997; 20: 91–106.
3. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Медицинская пресса; 2006. 400.
4. Меерсон Ф.З., Пиенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина; 1988. 256.
5. Senturk U.K., Gunduz F., Kuru O., Aktekin M.R., Kipmen D., Yalcin O., Bor-Kucukatay M., Yesilkaya A., Baskurt O.K. Exercise-induced stress affects erythrocytes in sedentary rats but not exercise-trained rats. J. Appl Physiol. 2001; 91: 1999–2004.
6. Kuhn V., Diederich L., Keller T.C.S., Kramer C.M., Lückstädt W., Panknin C., Suvorava T., Isakson B.E., Kelm M., Cortese-Krott M.M. Red blood cell function and dysfunction: redox regulation, nitric oxide metabolism, anemia. Antioxidants Redox Signaling. 2017; 26 (13): 718–742. DOI: 10.1089/ars.2016.6954.
7. Arese P., Gallo V., Pantaleo A., Turrini F. Life and death of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficient erythrocytes – role of redox stress and band 3 modifications. Transfus. Med. Hemother. 2012; 39: 328–334. DOI: 10.1159/000343123.
8. Stanojevic D., Jakovljevic V., Barudzic N., Zivkovic V., Srejovic I., Parezanovic Ilic K., Cubrilo D., Ahmetovic Z., Peric D., Rosic M., Radovanovic D., Djordjevic D. Overtraining Does Not Induce Oxidative Stress and Inflammation in Blood and Heart of Rats. Physiol. Res. 2016; 65: 81–90.
9. Stone V., Kudo K.Y., Marcelino T.V., August P.M., Matte C. Swimming exercise enhances the hippocampal antioxidant status of female Wistar rats. Redox Report. 2015; 20: 133–138. DOI: 10.1179/1351000214Y.0000000116.
10. Sun Y., Cui D., Zhang Z., Zhang T., Shi J., Jin H., Ge Z., Ji L., Ding S. Attenuated oxidative stress following acute exhaustive swimming exercise was accompanied with modified gene expression profiles of apoptosis in the skeletal muscle of mice. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016; 2016: Article ID 8381242. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8381242> (дата обращения: 15.03.2020).

11. *Georgakouli K., Fatouros I.G., Draganidis D., Papanikolaou K., Tsimeas P., Deli C.K., Jamurtas A.Z.* Exercise in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: Harmful or Harmless? A Narrative Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019; 2019: 8060193.
12. *Cherkas A., Holota S., Mdzinarashvili T., Gabbianelli R., Zarkovic N.* Glucose as major antioxidant: when, what for and why it fails? *Antioxidants*. 2020; 9: 140. DOI: 10.3390/antiox9020140.
13. *Brito A.F., Silva A.S., Souza I.L.L., Pereira J.C., Silva B.A.* Intensity of swimming exercise influences aortic reactivity in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2015; 48 (11): 996–1003.
14. *Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Берзин И.А., Капанадзе Г.Д., Фокин Ю.В., Семенов Х.Х., Станкова Н.В., Болотова В.Ц.* Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на работоспособность: методические рекомендации. Москва; 2014. 134.
15. *Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Ельчанинова С.А.* Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1998; 6: 10–14.
16. *Моин В.М.* Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. *Лабораторное дело*. 1986; 12: 724–727.
17. *Uchida K., Kawakishi S.* Identification of oxidized histidine generated at the active site of Cu, Zn-superoxide dismutase exposed to H₂O₂. selective generation of 2-oxo-histidine at the histidine 118. *J. Biol. Chem*. 1994; 269 (4): 2405–2410.
18. *Kang J.H.* Modification and inactivation of Cu, Zn-superoxide dismutase by the lipid peroxidation product, acrolein. *BMB Rep*. 2013; 46 (11): 555–560. DOI: 10.5483/BMBRep.2013.46.11.138.
19. *Dick T.P., Ralser M.* Metabolic Remodeling in Times of Stress: Who Shoots Faster than His Shadow? *Molecular Cell*. 2015; 59: 519–521. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2015.08.002> (дата обращения: 15.03.2020).
20. *Макеева А.В., Луцки М.В., Болотских В.И., Попова Т.Н.* Регуляция активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на фоне развития токсического гепатита и экзогенного действия липоевой кислоты. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018; 3. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16035.
21. *Bogdanova O.V., Kanekara S., Ð. Ancid K.E.D., Renshawa P.F.* Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiol. Behav*. 2013; 118: 227–239.
22. *Qin L., Yao Z., Chang Q., Zhao Y., Liu N., Zhu X., Liu Q., Wang L., Yang A., Gao C., Li J.* Swimming attenuates inflammation, oxidative stress and apoptosis in a rat model of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Oncotarget*. 2017; 8 (5): 7391–7404.
23. *Radak Z., Zhao Z., Koltai E., Ohno H., Atalay M.* Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxidants Redox Signaling*. 2013; 18 (10): 1208–1246. DOI: 10.1089/ars.2011.4498.
24. *Балыкин М.В., Сагидова С.А., Жарков А.В.* Изменения газового состава крови и процессы свободнорадикального окисления липидов в миокарде при адаптации к физическим нагрузкам. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015; 101 (9): 1007–1012.
25. *Kawamura T., Muraoka I.* Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. *Antioxidants*. 2018; 7: 119. DOI: 10.3390/antiox7090119.
26. *Ammar A., Trabelsi K., Boukhris O., Glenn J.M., Bott N., Masmoudi L., Hakim A., Chtourou H., Driss T., Hoekelmann A., Abed K.E.L.* Effects of aerobic-, anaerobic- and combined-based exercises on plasma oxidative stress Biomarkers in healthy untrained young adults. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17 (7): 2601.
27. *Johnson B.D., Padilla J., Wallace J.P., Johnson B.D.* The exercise dose affects oxidative stress and brachial artery flow-mediated dilation in trained men. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2012; 112: 33–42. DOI: 10.1007/s00421-011-1946-8.

Поступила в редакцию 24.07.2020; принята 18.10.2020.

Авторский коллектив

Шадрина Вера Дмитриевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. 167982, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50; e-mail: Vera.shadrina56@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4553-6218>.

Вахнина Надежда Алексеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. 167982, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50; e-mail: vakhnina80@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0779-5171>.

Бойко Евгений Рафаилович – доктор медицинских наук, профессор, отдел экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. 167982, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50; e-mail: erbojko@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8027-898X>.

Образец цитирования

Шадрина В.Д., Вахнина Н.А., Бойко Е.Р. Активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах нетренированных крыс в плавательном тесте «до отказа». Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 133–141. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-133-141.

ACTIVITY OF SUPEROXIDE DISMUTASE, GLUTATHIONE PEROXIDASE, GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE IN ERYTHROCYTES OF UNTRAINED RATS IN “TO-MUSCULAR-FAILURE” SWIMMING TEST

V.D. Shadrina, N.A. Vakhnina, E.R. Boyko

Institute of Physiology, Komi Scientific Center,
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktывkar, Russia

For an untrained organism, physical activity is physiologically stressful. The stress is accompanied by an increase in reactive oxygen intermediates. Their level in the cell is regulated by antioxidant enzymes.

The aim of the paper to study the activity of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GP) and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-FDH) in erythrocytes under single physical load (FL) of different intensity.

Materials and Methods. The authors tested male Wistar rats aged 3 months. The animals were divided into seven groups: vivarium control (VC); rats who were swimming for 60 minutes without added weight (moderate intensity load (MIL)); four groups participating in load-testing: low-intensity FL (LI) – swimming with a load of 2 % of body weight; high-intensity FL (HI) – swimming with a load of 8 %, 10 % and 15 % of body weight (HI8, HI10, HI15). Animals of the seventh group (OS) were in the shallows for 60 min without the opportunity to swim in order to induce oxidative stress without physical load.

Results. In all groups, the authors observed a significant decrease in SOD activity and a significant increase in GP and G-6-FDH activity relative to VC. The greatest decrease in SOD activity was in the OS and MIL groups (by 36 % and 33.5 %, $p < 0.01$). During load testing, MIL group demonstrated a decrease in SOD activity by 29 % ($p < 0.01$), in HI groups – by 25%, 26% and 22 %, respectively ($p < 0.05$). GP and G-6-FDH activity increased in all experimental groups ($p < 0.05$), GP activity increased in OS group by 78 %, G-6-FDH activity increased in OS and MIL groups by 160 %.

Conclusion. When exposed to a single physical load of varying intensity, there was a decrease in SOD activity and an increase in GP and G-6-FDH activity relative to control. There were no differences in SOD and G-6-FDH activity between groups of swimming rats. There was a tendency to GP activity increase depending on the load intensity.

Keywords: superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, erythrocytes, physical load.

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

References

1. Datsenko A.V. Registratsiya pokazateley fizicheskoy vynoslivosti bioob"ektov pri bege na tredbane i plavanii s otyagoshcheniem s pomoshch'yu komp'yuternogo bezmarkernogo videotrekinga [Registration of indicators of physical endurance of biological objects when running on a treadmill and swimming with weights using computer markerless video tracking]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2014; 10 (4): 776–771 (in Russian).

2. Ji L.L., Leichtweis S. Exercise and oxidative stress sources of free radicals and their impact on antioxidant systems. *Age*. 1997; 20: 91–106.
3. Dubinina E.E. *Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie). Fiziologicheskie i kliniko-biokhimicheskie aspekty* [Oxygen metabolism products in functional cell activity (life and death, creation and destruction). Physiological, clinical and biochemical aspects]. St. Petersburg: Meditsinskaya pressa; 2006. 400 (in Russian).
4. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. *Adaptatsiya k stressornym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam* [Adaptation to stressful situations and physical activity]. Moscow: Meditsina; 1988. 256 (in Russian).
5. Senturk U.K., Gunduz F., Kuru O., Aktekin M.R., Kipmen D., Yalcin O., Bor-Kucukatay M., Yesilkaya A., Baskurt O.K. Exercise-induced stress affects erythrocytes in sedentary rats but not exercise-trained rats. *J. Appl Physiol*. 2001; 91: 1999–2004.
6. Kuhn V., Diederich L., Keller T.C.S., Kramer C.M., Lückstädt W., Panknin C., Suvorava T., Isakson B.E., Kelm M., Cortese-Krott M.M. Red blood cell function and dysfunction: redox regulation, nitric oxide metabolism, anemia. *Antioxidants Redox Signaling*. 2017; 26 (13): 718–742. DOI: 10.1089/ars.2016.6954.
7. Arese P., Gallo V., Pantaleo A., Turrini F. Life and death of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficient erythrocytes – role of redox stress and band 3 modifications. *Transfus. Med. Hemother.* 2012; 39: 328–334. DOI: 10.1159/000343123.
8. Stanojevic D., Jakovljevic V., Barudzic N., Zivkovic V., Srejovic I., Parezanovic Ilic K., Cubrilo D., Ahmetovic Z., Peric D., Rosic M., Radovanovic D., Djordjevic D. Overtraining Does Not Induce Oxidative Stress and Inflammation in Blood and Heart of Rats. *Physiol. Res*. 2016; 65: 81–90.
9. Stone V., Kudo K.Y., Marcelino T.V., August P.M., Matte C. Swimming exercise enhances the hippocampal antioxidant status of female Wistar rats. *Redox Report*. 2015; 20: 133–138. DOI: 10.1179/1351000214Y.0000000116.
10. Sun Y., Cui D., Zhang Z., Zhang T., Shi J., Jin H., Ge Z., Ji L., Ding S. Attenuated oxidative stress following acute exhaustive swimming exercise was accompanied with modified gene expression profiles of apoptosis in the skeletal muscle of mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; 2016: Article ID 8381242. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8381242> (Accessed: 15.03.2020).
11. Georgakouli K., Fatouros I.G., Draganidis D., Papanikolaou K., Tsimeas P., Deli C.K., Jamurtas A.Z. Exercise in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: Harmful or Harmless? A Narrative Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019; 2019: 8060193.
12. Cherkas A., Holota S., Mdzinarashvili T., Gabbianelli R., Zarkovic N. Glucose as major antioxidant: when, what for and why it fails? *Antioxidants*. 2020; 9: 140. DOI: 10.3390/antiox9020140.
13. Brito A.F., Silva A.S., Souza I.L.L., Pereira J.C., Silva B.A. Intensity of swimming exercise influences aortic reactivity in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2015; 48 (11): 996–1003.
14. Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N., Shustov E.B., Berzin I.A., Kapanadze G.D., Fokin Yu.V., Semenov Kh.Kh., Stankova N.V., Bolotova V.Ts. *Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na rabotosposobnost': metodicheskie rekomendatsii* [Biomedical (preclinical) study of drugs affecting performance: Guidelines]. Moscow; 2014. 134 (in Russian).
15. Galaktionova L.P., Molchanov A.V., El'chaninova S.A. Sostoyanie perekisnogo okisleniya u bol'nykh s yazvennoy bolezn'yu zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Peroxidation in patients with gastric and duodenal ulcer]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1998; 6: 10–14 (in Russian).
16. Moin V.M. Prostoy i spetsificheskii metod opredeleniya aktivnosti glutationperoksidazy v eritrotsitakh [Simple and specific method to determine glutathione peroxidase activity in erythrocytes]. *Laboratornoe delo*. 1986; 12: 724–727 (in Russian).
17. Uchida K., Kawakishi S. Identification of oxidized histidine generated at the active site of Cu, Zn-superoxide dismutase exposed to H₂O₂. selective generation of 2-oxo-histidine at the histidine 118. *J. Biol. Chem*. 1994; 269 (4): 2405–2410.
18. Kang J.H. Modification and inactivation of Cu, Zn-superoxide dismutase by the lipid peroxidation product, acrolein. *BMB Rep*. 2013; 46 (11): 555–560. DOI: 10.5483/BMBRep.2013.46.11.138.
19. Dick T.P., Ralser M. Metabolic Remodeling in Times of Stress: Who Shoots Faster than His Shadow? *Molecular Cell*. 2015; 59: 519–521. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2015.08.002> (Accessed: 15.03.2020).

20. Makeeva A.V., Lushchik M.V., Bolotskikh V.I., Popova T.N. Regulyatsiya aktivnosti glyuko-6-fosfatdehidrogenazy na fone razvitiya toksicheskogo gepatita i ekzogenogo deystviya lipovoy kisloty [Regulation of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity associated with toxic hepatitis development and exogenous action of lipoic acid]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2018; 3. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16035 (in Russian).
21. Bogdanova O.V., Kanekara S., D. Ancid K.E.D., Renshawa P.F. Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiol. Behav.* 2013; 118: 227–239.
22. Qin L., Yao Z., Chang Q., Zhao Y., Liu N., Zhu X., Liu Q., Wang L., Yang A., Gao C., Li J. Swimming attenuates inflammation, oxidative stress and apoptosis in a rat model of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Oncotarget*. 2017; 8 (5): 7391–7404.
23. Radak Z., Zhao Z., Koltai E., Ohno H., Atalay M. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxidants Redox Signaling*. 2013; 18 (10): 1208–1246. DOI: 10.1089/ars.2011.4498.
24. Balykin M.V., Sagidova S.A., Zharkov A.V. Izmeneniya gazovogo sostava krovi i protsessy svobodnoradikal'nogo okisleniya lipidov v miokarde pri adaptatsii k fizicheskim nagruzkam [Changes in blood gas composition and free radical oxidation of lipids in the myocardium during adaptation to physical load]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2015; 101 (9): 1007–1012 (in Russian).
25. Kawamura T., Muraoka I. Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. *Antioxidants*. 2018; 7: 119. DOI: 10.3390/antiox7090119.
26. Ammar A., Trabelsi K., Boukhris O., Glenn J.M., Bott N., Masmoudi L., Hakim A., Chtourou H., Driss T., Hoekelmann A., Abed K.E.L. Effects of aerobic-, anaerobic- and combined-based exercises on plasma oxidative stress Biomarkers in healthy untrained young adults. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17 (7): 2601.
27. Johnson B.D., Padilla J., Wallace J.P., Johnson B.D. The exercise dose affects oxidative stress and brachial artery flow-mediated dilation in trained men. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012; 112: 33–42. DOI: 10.1007/s00421-011-1946-8.

Received 24 July 2020; accepted 18 October 2020.

Information about the authors

Shadrina Vera Dmitrievna, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Department of Environmental and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Republic of Komi, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya St., 50; e-mail: Vera.shadrina56@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4553-6218>.

Vakhnina Nadezhda Alekseevna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Department of Environmental and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Republic of Komi, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya St., 50; e-mail: vakhnina80@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0779-5171>.

Boyko Evgeniy Rafailovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Environmental and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Republic of Komi, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya St., 50; e-mail: erbojko@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8027-898X>.

For citation

Shadrina V.D., Vakhnina N.A., Boyko E.R. Aktivnost' superoksiddismutazy, glutationperoksidazy, glyuko-6-fosfatdehidrogenazy v eritrotsitakh netrenirovannykh krysv v plavatel'nom teste «do otkaza» [Activity of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glucose-6-phosphate dehydrogenase in erythrocytes of untrained rats in “to-muscular-failure” swimming test]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 4: 133–141. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-133-141 (in Russian).

УДК 591.436.2:599.3234(021)
DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-142-152

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО КОРМЛЕНИЯ ДИСПЕРГИРОВАННОЙ ПИЩЕЙ НА ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС В ОНТОГЕНЕЗЕ

Т.И. Кузнецова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Цель работы – изучить влияние длительного питания мелко измельченной пищей на динамику цитометрических параметров гепатоцитов белых крыс в постнатальном онтогенезе.

Материалы и методы. На 21-е сут постнатального онтогенеза 100 самцов белых крыс были разделены на контрольную и две опытные группы (опыт I и опыт II). Животных контрольной группы содержали на естественном для грызунов корме, а животные опытных групп получали аналогичную по качественному и количественному составу пищу, но после тщательного механического измельчения. Для оценки обратимости воздействия питания диспергированной пищей животных II опытной группы со 120-х по 240-е сут переводили на питание кормом контрольных животных. Исследовали участки печени, морфометрию клеток которой проводили на стандартно окрашенных гистологических срезах. Измеряли площадь сечения ядер и цитоплазмы гепатоцитов, вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение, на стандартной площади среза подсчитывали количество гепатоцитов, в т.ч. двуядерных.

Результаты. Выявлено, что длительное потребление диспергированной пищи оказывает воздействие на постнатальный морфогенез паренхимы печени. С 21-х по 120-е сут интенсивность роста гепатоцитов и количество двуядерных клеток опытных животных превышает таковые значения контрольных, а с 120-х по 240-е сут интенсивность роста гепатоцитов опытных животных существенно уступает показателям контрольных животных, вследствие чего количество клеток на стандартную площадь среза увеличивается.

При переходе к питанию пищей с естественными механическими свойствами со 120-х по 240-е сут постнатального онтогенеза наблюдается тенденция к восстановлению цитометрических параметров гепатоцитов, однако полного восстановления не происходит.

Ключевые слова: печень, гепатоцит, диспергированная пища.

Введение. Одной из фундаментальных задач биологии является изучение процессов морфогенеза органов и систем органов животных в условиях нормы и патологии. Онтогенез и филогенез пищеварительной системы тесно взаимосвязаны со средой обитания и пищевой специализацией животных [1]. Характер потребляемой пищи, её состав могут оказывать влияние на развитие органов пищеварения. В современной литературе имеется множество публикаций, посвященных изучению влияния химического состава пищи, а именно соотношения её макро- и микронутриентов, пищевых волокон, на функционирование и строение печени [2–4]. Однако характер воздействия механических свойств потребляемой пищи на постнатальный морфогенез печени остается практически не изученным, в то время как уже показано влияние питания дис-

пергированной (тщательно механически измельченной) пищи на онтогенез ряда органов пищеварительной системы [5–7]. С учетом тесной интеграции всех органов пищеварительного тракта весьма вероятным представляется воздействие питания диспергированной пищей на строение и функционирование печени. Особенно интересным представляется процесс адаптации печени животных, питающихся диспергированной пищей на ранних этапах онтогенеза, к питанию кормом с неизменными механическими свойствами.

Цель исследования. Изучение влияния длительного питания мелко измельченной пищей на динамику цитометрических параметров гепатоцитов белых крыс в постнатальном онтогенезе.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 100 самцах белых неинбред-

ных крыс, которые на 21-е сут постнатального онтогенеза были произвольно разделены на три группы: контрольную (контроль) и две опытные (опыт I и опыт II) (рис. 1).

Животные контрольной группы (41 особь) с 21-х по 240-е сут постнатального онтогенеза питались естественной для грызунов пищей, основу которой составляли цельные зерна злаков и подсолнечника, крупно нарезанные овощи. Рацион питания составлялся с учетом пищевой ценности и сбалансированности всех его компонентов. Животные первой опытной группы (41 самец) с 21-х по 240-е сут постна-

тального онтогенеза получали пищу того же количественного состава, но после тщательного механического измельчения (диспергации). Для оценки адаптивных возможностей печени животные второй опытной группы (18 особей) с 21-х по 120-е сут постнатального онтогенеза содержались на питании диспергированной пищей, а затем со 120-х по 240-е сут постнатального периода были переведены на питание кормом, применяющимся для кормления контрольных животных. Животным обеспечивался свободный доступ к воде и пище в любое время суток.

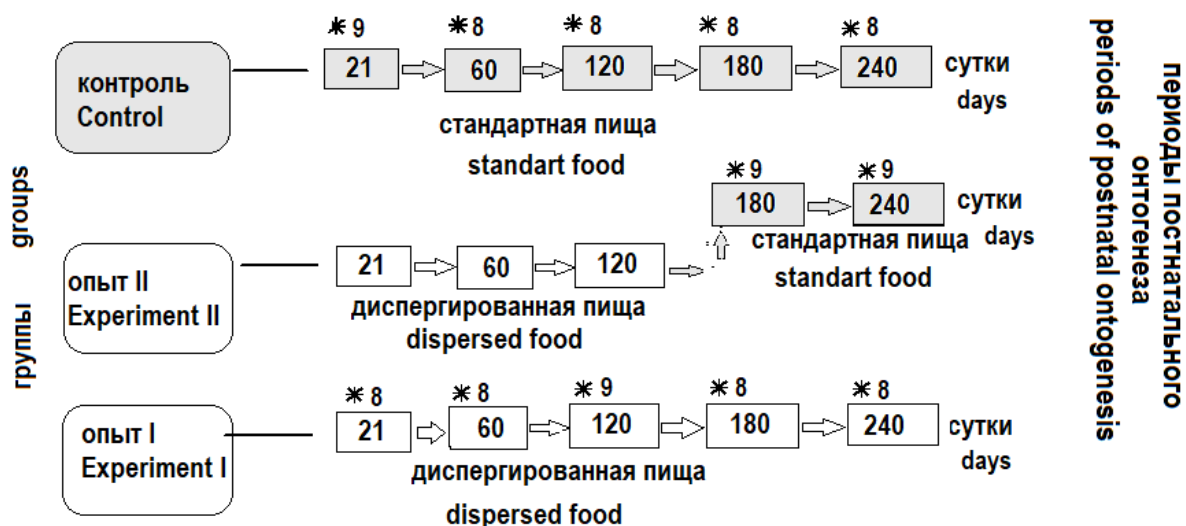


Рис. 1. Дизайн эксперимента

(* – количество животных, выведенных из эксперимента в данном возрастном периоде)

Fig. 1. Experiment design

(* – the number of animals withdrawn from the experiment at a given period)

Другие условия были идентичными. Содержание животных в виварии проводилось в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник» от 6.04.1973 и приказом Минздрава России от 1.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Непосредственным объектом исследования послужила печень, участки которой брали у контрольных и опытных животных (опыт I) на 21-е (поздний молочный период), 60-е (ранний пубертатный период), 120-е (поздний пубертатный период), 180-е (репродуктивный

период), 240-е сут (период возмужания) [8]. Животные второй опытной группы (опыт II) выводились из эксперимента только на 180-е и 240-е сут (рис. 1). Все болезненные манипуляции с животными проводились в соответствии с приказом Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755 «О гуманном обращении с экспериментальными животными», а также положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 2013 г.

Для гистологического исследования кусочки печени размером 5–7 мм фиксировали в 10 % нейтральном формалине, после чего их

заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином [9]. Морфометрию структур печени проводили с помощью компьютерной видео-тест-системы, включающей световой микроскоп Carl Zeiss, цифровую фотокамеру Canon и компьютерную программу денситофотометрии Mecos-C1. В процессе изучения гистопрепаратов измеряли площадь сечения (мкм^2) ядер и цитоплазмы гепатоцитов, для оценки функциональной активности гепатоцитов определяли их ядерно-цитоплазматическое отношение (%). Для подсчета количества гепатоцитов на стандартной площади среза применяли квадратно-сетчатую окулярную вставку, подсчет производили при 280-кратном увеличении на площади 10 000 мкм^2 [10].

Полученные морфометрические данные подвергали статистическому анализу, применяя критерий Стьюдента t ($p < 0,05$), с помощью лицензионных компьютерных программ обработки статистических данных SPSS 13.0 for Windows, Statistica 6 (USA, Statsoft. Inc.).

Результаты и обсуждение. Динамика изменения размеров ядер гепатоцитов белых крыс контрольной и опытной групп в постнатальном онтогенезе характеризуется неравномерным увеличением. В период с 21-х по 120-е сут постнатального онтогенеза наблюдается наиболее интенсивный рост площади сечения ядер гепатоцитов контрольных и опытных животных (табл. 1). В последующий период, со 120-х по 180-е сут, отмечается некоторое уменьшение размеров ядер в обеих экспериментальных группах. Однако затем тенденция к увеличению возобновляется, и в период со 180-х по 240-е сут постнатального развития отмечается некоторое возрастание ($p < 0,05$) размеров ядер гепатоцитов как контрольных, так и опытных животных: до $39,23 \pm 0,13$ и $39,29 \pm 0,14$ мкм^2 соответственно. При этом показатели площади сечения ядер гепатоцитов 60-, 120-, 180-суточных опытных животных оказываются статистически значимо меньше ($p < 0,05$) аналогичных показателей контрольных животных, тогда как со 180-х по 240-е сут это различие утрачивается и размеры ядер гепатоцитов опытных животных достигают размеров ядер гепатоцитов животных контрольной группы.

Динамика изменения размеров цитоплазмы гепатоцитов животных контрольной группы в постнатальном онтогенезе также характеризуется неравномерным ростом: от позднего молочного до репродуктивного периода постнатального онтогенеза наблюдается постепенное возрастание размеров цитоплазмы гепатоцитов. В этот период отмечается увеличение площади сечения цитоплазмы с $105,25 \pm 0,48$ до $225,45 \pm 0,93$ мкм^2 ($p < 0,05$). Следующим периодом изменений размеров цитоплазмы в постнатальном онтогенезе является период от репродуктивного до зрелого возраста, который характеризуется уменьшением ($p < 0,05$) площади сечения цитоплазмы гепатоцитов до $217,48 \pm 0,89$ мкм^2 . В опытной группе животных наблюдается постепенное возрастание площади сечения цитоплазмы гепатоцитов от позднего молочного до зрелого возраста. При этом на 60-е сут (ранний пубертатный период) размер цитоплазмы гепатоцитов животных опытной группы ($179,40 \pm 1,26$ мкм^2) превосходит ($p < 0,05$) аналогичный показатель контрольной группы ($171,33 \pm 1,40$ мкм^2), тогда как в последующие возрастные периоды площадь сечения цитоплазмы гепатоцитов животных, питающихся диспергированной пищей, оказывается меньше соответствующих контрольных значений ($p < 0,05$).

Отношение площади ядра клетки к площади её цитоплазмы, т.е. ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО), является важным показателем, указывающим на интенсивность роста, развития клетки и протекания процессов жизнедеятельности [11, 12]. Наиболее высокое значение ЯЦО наблюдается у 21-суточных животных ($22,94 \pm 0,11$ %), что обусловлено относительно небольшими размерами цитоплазмы и крупными размерами ядра и свидетельствует о низком уровне протекания синтетических процессов. У контрольных животных к 180-суточному возрасту значение ЯЦО снижается ($17,38 \pm 0,08$ %, $p < 0,05$), что связано с увеличением площади сечения цитоплазмы гепатоцитов. Это указывает на завершение роста и развития клетки, установление интенсивного, свойственного взрослому организму уровня синтетических процессов. В последующий период (180–240-е сут) значения

ЯЦО гепатоцитов несколько возрастают ($18,30 \pm 0,08$ %, $p < 0,05$), так как возрастают размеры ядра при неизменных размерах цитоплазмы. В группе опытных животных ЯЦО снижается неравномерно. Наиболее интенсивное уменьшение ЯЦО наблюдается с 21-х по 60-е сут постнатального онтогенеза. Площадь

сечения цитоплазмы гепатоцитов этой группы опытных животных возрастает более интенсивно по сравнению с контрольными, поэтому значения ЯЦО оказываются ниже ($19,62 \pm 0,12$ %, $p < 0,05$) соответствующего значения контрольных животных того же возраста.

Таблица 1

Table 1

Цитоморфологические характеристики гепатоцитов белых крыс в норме (контроль) и при питании диспергированной пищей (опыт I, опыт II)

Cytomorphological characteristics of white rats' hepatocytes in norm (control) and when fed with homogenized food (experiment I, experiment II)

Показатель Parameter	Группа Group	Возраст Age				
		21-суточные 21-day old	60-суточные 60-day old	120-суточные 120-day old	180-суточные 180-day old	240-суточные 240-day old
Площадь сечения ядра, мкм ² Nucleus section area, μm ²	Контроль Control	23,45±0,09	37,08±0,26 +	40,58±0,15 +	38,05±0,14 +	39,23±0,13 +
	Опыт I Experiment I	23,45±0,09	34,75±0,23 +*	39,09±0,17 *+	38,26±0,12 +*	39,29±0,14 +
	Опыт II Experiment II	-	-	-	36,53±0,14 +*Δ	40,93±0,15 +*Δ
Площадь сечения цитоплазмы, мкм ² Cytoplasm section area, μm ²	Контроль Control	105,25±0,48	171,33±1,40 +	210,47±1,15 +	225,45±0,93 +	217,48±0,89 +
	Опыт I Experiment I	105,25±0,48	179,40±1,26 *+	186,18±0,92 *+	191,81±0,78 +*	193,88±0,90 *
	Опыт II Experiment II	-	-	-	201,53±0,85 +*Δ	211,37±0,84 +*Δ
Ядерно-цитоплазматическое отношение, % Nuclear-cytoplasmic ratio, %	Контроль Control	22,94±0,11	21,99±0,13 +	19,64±0,11 +	17,38±0,08 +	18,30±0,08 +
	Опыт I Experiment I	22,94±0,11	19,62±0,12 *+	21,52±0,12 *+	20,10±0,08 *+	20,45±0,10 *+
	Опыт II Experiment II	-	-	-	18,47±0,09 +*Δ	19,63±0,08 +*Δ

Примечание. * – статистически значимое отличие по сравнению с контрольным значением ($p < 0,05$); + – статистически значимое отличие по сравнению с предыдущим значением ($p < 0,05$); Δ – статистически значимое отличие по сравнению с значением I опытной группы ($p < 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared with the control group ($p < 0.05$); + – the differences are significant compared with the previous group ($p < 0.05$); Δ – the differences are significant compared with experiment group 1 ($p < 0.05$).

Однако последующее (120–240-е сут) увеличение площадей сечения ядра и цитоплазмы гепатоцитов обуславливает снижение ядерно-

цитоплазматического отношения гепатоцитов в этот период. При этом значения ЯЦО опытных животных превышают аналогичные зна-

чения животных контрольной группы, что связано с меньшим размером цитоплазмы гепатоцитов животных, питающихся диспергированной пищей.

После перевода животных, питающихся от позднего молочного до пубертатного периода постнатального онтогенеза диспергированной пищей, на корм с естественными механическими свойствами наблюдается уменьшение площади сечения ядер гепатоцитов до $36,53 \pm 0,14 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,05$) к пубертатному периоду с последующим возрастанием значения данного параметра до $40,93 \pm 0,15 \text{ мкм}^2$ к зрелому возрасту, что превышает соответствующий показатель как контрольных, так и опытных животных I группы. Размеры цитоплазмы гепатоцитов животных II опытной группы с позднего пубертатного до зрелого возраста постепенно возрастают, превосходя значения опытных животных I группы и приближаясь к значениям контрольных животных. ЯЦО гепатоцитов животных II опытной группы от пубертатного до репродуктивного периода снижается ($18,47 \pm 0,09 \%$), а к зрелому возрасту увеличивается ($19,63 \pm 0,08 \%$, $p < 0,05$), оказываясь в период от 180-х по 240-е сут развития меньше значений животных I опытной группы, но больше значений животных контрольной группы (табл. 1).

С 21-х по 60-е сут постнатального онтогенеза наблюдается значительное уменьшение количества гепатоцитов на стандартную площадь среза ($10\ 000 \text{ мкм}^2$) как в контрольной, так и в опытной группе. Общее количество гепатоцитов на стандартную площадь среза 21-суточных животных составляет $70,65 \pm 0,38$ клетки, уменьшаясь к 60-суточному возрасту до $24,71 \pm 0,38$ клетки у контрольных и до $32,87 \pm 0,67$ ($p < 0,05$) клетки у опытных животных (рис. 2). Эти изменения связаны с интенсивным ростом гепатоцитов. При этом размеры и количество клеток опытных животных несколько больше соответствующих значений контрольных животных ($p < 0,05$). Данная временная гипертрофия и повышенное количество гепатоцитов опытных животных, вероятно, являются признаком адаптационных процессов в печени, ее реакцией на воздействие измененных физических свойств пищи.

Также в этот возрастной период (с 21-х по 60-е сут) количество двуядерных гепатоцитов изменяется сходным образом, уменьшаясь с $5,95 \pm 0,20$ клетки у 21-суточных животных до $2,58 \pm 0,12$ и $2,81 \pm 0,12$ ($p < 0,05$) у контрольных и опытных 60-суточных животных соответственно (рис. 3, 4).

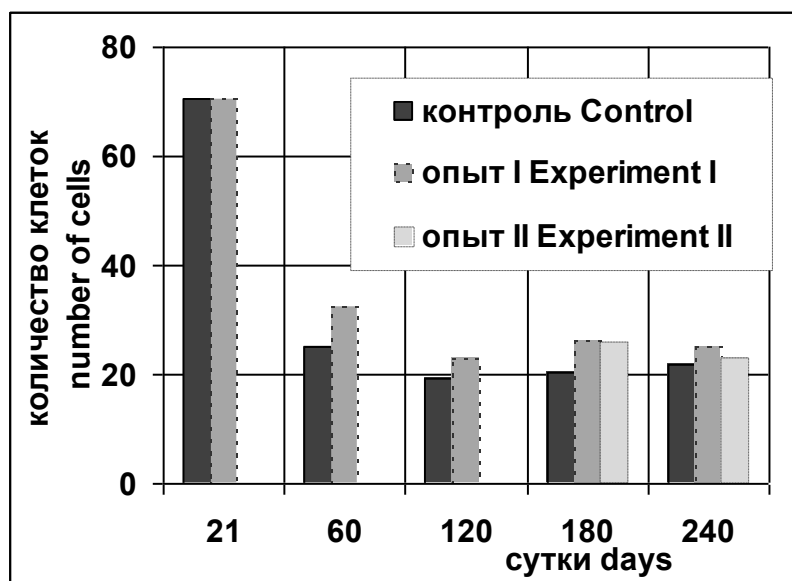


Рис. 2. Возрастная динамика суммарного количества гепатоцитов животных контрольной (контроль) и опытной (опыт I, опыт II) групп

Fig. 2. Age-related dynamics of the total hepatocyte number in the control (control) and experimental (experiment I, experiment II) groups

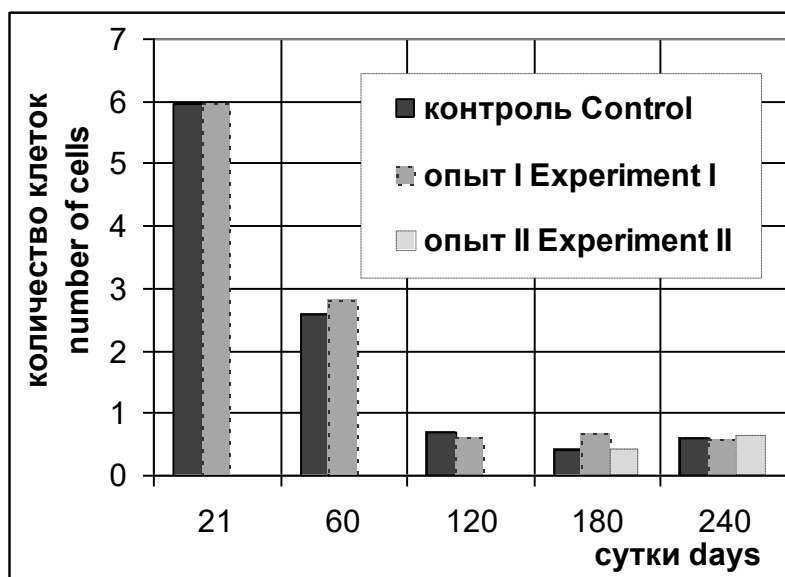


Рис. 3. Возрастная динамика абсолютного количества двуядерных гепатоцитов в печени животных контрольной (контроль) и опытной (опыт I, опыт II) групп

Fig. 3. Age-related dynamics of the total binuclear hepatocyte number in the liver in the control (control) and experimental (experiment I, experiment II) groups

Различия в абсолютном и относительном количестве двуядерных гепатоцитов между контрольными и опытными 60-суточными животными статистически недостоверны, однако увеличение относительного (%) количества двуядерных паренхимных клеток печени у 60-суточных животных обеих эксперимен-

тальных групп по сравнению с 21-суточными животными ($p < 0,05$) свидетельствует об усилении пролиферативных процессов, обусловленных, вероятно, естественным физиологическим процессом роста органа в данном возрастном периоде.

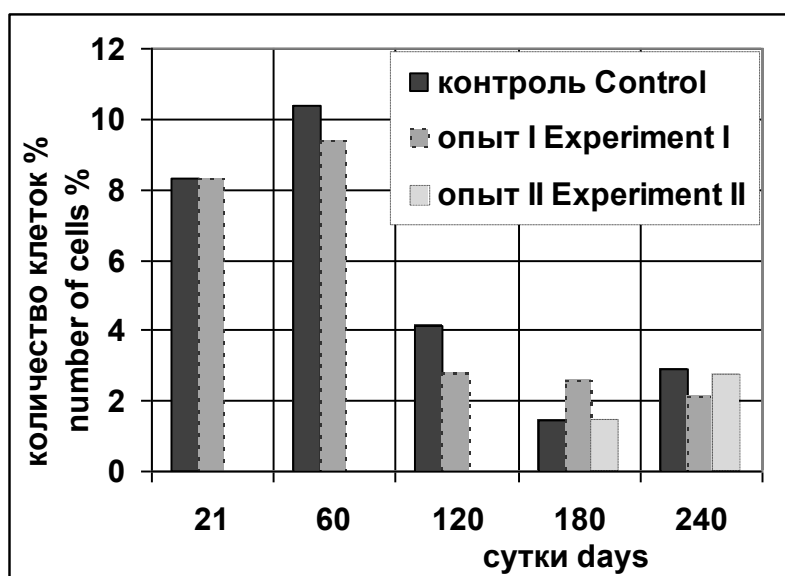


Рис. 4. Возрастная динамика относительного количества (%) двуядерных гепатоцитов в печени животных контрольной (контроль) и опытной (опыт I, опыт II) групп

Fig. 4. Age-related dynamics of binuclear hepatocyte relative number (%) in the liver in the control (control) and experimental (experiment I and experiment II) groups

В последующий период (60–120-е сут) наблюдается уменьшение количества гепатоцитов на единицу площади в обеих экспериментальных группах, что обусловлено возрастанием площади сечения гепатоцитов. В отличие от контрольных, гепатоциты опытных 120-суточных животных характеризуются менее интенсивным ростом площади сечения, что обуславливает повышенное количество гепатоцитов на стандартную площадь среза, достигающее $23,01 \pm 0,32$ клетки, из которых $0,61 \pm 0,05$ ($2,80 \pm 0,23$ %) – двуядерные (рис. 3, 4). В период с 60-х по 120-е сут, по сравнению с показателями контрольных животных, количество двуядерных клеток опытных животных уменьшается несколько более значительно и затем статистически значимо не изменяется в последующие возрастные этапы. Уменьшение количества двуядерных клеток в этот период, вероятно, обусловлено цитотомией двуядерных клеток, что является признаком интенсивных процессов, связанных с пролиферацией, физиологической возрастной гиперплазией и полиплоидизацией [11].

В последующем, в период со 120-х по 180-е сут постнатального онтогенеза, количество гепатоцитов животных экспериментальных групп на стандартную площадь среза начинает несколько увеличиваться. Количество паренхимных клеток печени на единицу площади 180-суточных контрольных животных возрастает до $20,42 \pm 0,34$ ($p < 0,05$), двуядерных – до $0,40 \pm 0,05$ ($1,47 \pm 0,18$ %), при этом площадь сечения гепатоцитов животных данной группы продолжает также увеличиваться ($260,41 \pm 0,93$ мкм², $p < 0,05$). Необходимо отметить, что количество двуядерных клеток в печени контрольных животных к 180-суточному возрасту достигает минимальных значений, что, вероятно, связано с окончанием роста органа, установлением структурной зрелости его ткани и достижением базового уровня функционирования [11, 12]. В отличие от животных контрольной группы, у 180-суточных опытных животных количество двуядерных клеток остается постоянным. Общее количество гепатоцитов у них составляет $26,32 \pm 0,37$ клетки, что превосходит аналогичные показатели контрольных животных

того же возраста и обуславливается меньшими размерами ядер и цитоплазмы.

Со 180-х по 240-е сут у контрольных животных продолжается некоторое увеличение количества гепатоцитов на стандартную площадь, обусловленное снижением их площади сечения, достигая к 240-суточному возрасту значения $21,70 \pm 0,38$ клетки, из которых $0,59 \pm 0,05$ ($2,93 \pm 0,24$ %) гепатоцита являются двуядерными. При этом некоторое увеличение количества двуядерных паренхимных клеток в данный возрастной период, возможно, является признаком процессов полиплоидизации, что характерно для гепатоцитов в зрелом возрастном периоде [11]. Обратная тенденция наблюдается у 240-суточных опытных животных: общее количество гепатоцитов на стандартной площади среза печени уменьшается ($p < 0,05$) до $25,02 \pm 0,39$, а общее количество двуядерных гепатоцитов – до $0,57 \pm 0,05$ клетки ($2,11 \pm 0,19$ %, $p > 0,05$). Уменьшение количества клеток на стандартную площадь среза у опытных животных обусловлено увеличением объема гепатоцитов, что выражается в возрастании их площадей сечения ($233,22 \pm 0,92$ мкм², $p < 0,05$). Необходимо отметить, что количество двуядерных гепатоцитов у опытных животных меньше аналогичного показателя у контрольных животных того же возраста.

При переводе животных, питающихся от позднего молочного до пубертатного периода постнатального онтогенеза диспергированным кормом, на питание пищей с естественными физическими свойствами наблюдается увеличение количества гепатоцитов на стандартную площадь среза к 180-м сут ($25,72 \pm 0,42$, $p > 0,05$) и последующее возвращение к исходным значениям ($23,01 \pm 0,36$, $p > 0,05$) к 240-м сут постнатального онтогенеза. При этом данные изменения сопровождаются увеличением площади цитоплазмы гепатоцитов. Количество двуядерных гепатоцитов на стандартную площадь среза животных II опытной группы с позднего пубертатного до репродуктивного возраста постепенно снижается ($0,40 \pm 0,04$, $p > 0,05$; $1,45 \pm 0,16$ %, $p > 0,05$), а затем возрастает к периоду зрелости ($0,63 \pm 0,05$, $p > 0,05$; $2,72 \pm 0,22$ %, $p > 0,05$), по-

вторая динамику изменений аналогичных показателей контрольных животных.

Общие тенденции постнатального развития гепатоцитов печени белых крыс, содержащихся на естественном для грызунов рационе питания, можно охарактеризовать следующим образом: с позднего молочного по поздний пубертатный период происходит интенсивный рост паренхимы печени. Это подтверждается увеличением размера гепатоцитов, при этом их количество на стандартную площадь уменьшается, а количество двуядерных клеток возрастает, особенно у 60-суточных животных. Увеличение двуядерных клеток указывает на интенсивные процессы пролиферации и дифференцировки. В последующий период, со 120-х по 180-е сут (с позднего молочного по репродуктивный период), размеры клеток достигают максимальных значений, количество гепатоцитов на стандартную площадь уменьшается, что свидетельствует об активных синтетических процессах в цитоплазме гепатоцитов и функциональной активности клеток. Период с репродуктивного до зрелого возраста (180-е – 240-е сут) характеризуется некоторым увеличением размеров ядер и небольшими колебаниями размеров цитоплазмы гепатоцитов, а также увеличением количества двуядерных клеток, это свидетельствует о процессах их полиплоидизации, что характерно для гепатоцитов зрелых животных.

Динамику постнатального развития гепатоцитов животных, получающих диспергированную пищу, можно условно разделить на два этапа. Первый этап выражается в увеличении количества и объема гепатоцитов животных, питающихся измельченной пищей, в период с 21-х по 60-е сут до значений больших, чем у контрольных животных. Это может свидетельствовать об интенсивном росте паренхимы печени, при котором происходит пролиферация и дифференцировка новых гепатоцитов, и активном протекании синтетических процессов в уже существующих клетках на фоне развития и возрастания числа их органоидов и субклеточных структур, что дает возможность клеткам усилить свою метаболическую активность в ответ на воздействие фактора [11–13].

Второй этап связан с периодом постнатального онтогенеза от раннего пубертата до возмужания и характеризуется стойкими гипотрофическими изменениями гепатоцитов и, как следствие, увеличением их количества на стандартную площадь среза. Физиологическое увеличение размера клеток паренхимы печени в процессе роста организма белых крыс, питающихся диспергированной пищей, снижено по сравнению с контрольными животными. Период с 60-х по 120-е сут характеризуется гиперактивностью, при этом возрастает ядерно-цитоплазматическое отношение ввиду увеличения функциональной активности и объема ядра в ответ на расходование клеткой пластических веществ в предыдущий возрастной период. Изменения размеров ядер, наступающие в результате функциональных сдвигов, предшествуют изменениям объема цитоплазмы [11, 12, 14]. В период от позднего пубертатного до зрелого возраста (120–240-е сут) размеры ядер гепатоцитов опытных животных изменяются неравномерно, тогда как цитоплазма клеток демонстрирует стойкое снижение площади сечения, при этом количество клеток на стандартную площадь увеличено, а количество двуядерных гепатоцитов снижено. Эти изменения обусловлены постоянным воздействием фактора (длительное питание диспергированной пищей), что не позволяет клетке достичь базового уровня функционирования и соответствующего объема.

После перевода животных, питающихся от позднего молочного до пубертатного периода постнатального онтогенеза диспергированной пищей, на корм с естественными механическими свойствами наблюдается увеличение количества гепатоцитов на стандартную площадь среза, уменьшение площади сечения ядер и снижение количества двуядерных гепатоцитов в период со 120-х по 180-е сут. Это свидетельствует о регенераторных процессах, связанных с цитотомией двуядерных клеток, которая приводит к увеличению их количества [11–15]. В последующем периоде (180–240-е сут) тенденция изменения размеров гепатоцитов, их суммарного количества, а также количества двуядерных клеток животных II опытной группы приближается к соответствующим контрольным значениям, но не достигает их.

Заключение. Изложенное выше позволяет сделать вывод, что длительное потребление экспериментальными животными диспергированной пищи оказывает влияние на постнатальную динамику цитометрических и гистометрических показателей печени, приводя к уменьшению размеров гепатоцитов и увеличению их количества на стандартную площадь среза. Возврат к питанию пищей с есте-

ственными механическими свойствами со 120-х по 240-е сут постнатального онтогенеза не обеспечивает полного восстановления цитометрических параметров печени, о чем свидетельствуют пониженные значения объемов ядер и цитоплазмы гепатоцитов животных II опытной группы по сравнению с таковыми контрольных животных.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. Л.: Наука; 1991. 272.
2. Тиньков А.А., Гатиатулина Е.Р., Попова Е.В., Полякова В.С., Скальная А.А., Аглетдинов Э.Ф., Никоноров А.А., Радьши И.В., Карганов М.Ю., Скальный А.В. Влияние адипогенной диеты в раннем возрасте на содержание микроэлементов в тканях крыс. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016; 60 (4): 79–85.
3. Шидаков Ю.Х.М., Шарова Е.В., Абдумаликова И.А., Машанло Т.Р., Абдулбакиев А.А. Влияние рациона кормления крыс на биохимический профиль крови и морфологию печени. Бюллетень науки и практики. 2020; 6 (2): 60–66.
4. Барановский А.Ю., Тимофеева Н.М. Научные основы питания здорового и больного человека. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2010; 2 (1): 66–82.
5. Семенова М.А., Цыганова Н.А., Дрожжина Е.П., Саенко Ю.В., Глущенко Е.С., Антонова А.В., Гальчин А.В. Некоторые морфологические и физиологические характеристики постнатального онтогенеза белых крыс в условиях длительного питания диспергированной пищей. Фундаментальные исследования. 2013; 4–5: 1144–1148;
6. Сыч В.Ф., Санжапова А.Ф., Слесарева Е.В. Постнатальный морфогенез слизистой оболочки фундального отдела желудка белых крыс при длительном питании диспергированной пищей. Ученые записки УлГУ. 2006; 1 (10): 80–86.
7. Сыч В.Ф., Цыганова Н.А., Слесарев С.М., Курносова Н.А. Гистоморфология мышечной оболочки тощей кишки белых крыс после длительного потребления диспергированного корма. Ученые записки УлГУ. 2006; 1 (10): 86–89.
8. Махинько В.И. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс. В кн.: Махинько В.И., Никитин В.Н., ред. Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. Киев: Наукова думка; 1975: 308–326.
9. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. СПб.: Спецлит; 2010. 96.
10. Ташке К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию. Будапешт: Изд-во Академии социологии Республики Румынии; 1980. 191.
11. Рябинина З.А., Бенюш В.А. Полиплоидия и гипертрофия клеток в процессах роста и восстановления. М.: Медицина; 1973. 256.
12. Атякин Д.А., Ильин Е.А., Пашков А.Н. Морфофункциональное состояние ядерного аппарата гепатоцитов монгольских песчанок после полета на космическом аппарате «Фотон-М3». Авиакосмическая и экологическая медицина. 2010; 44 (2): 29–34.
13. Туровина Л.П., Стрельцова Н.А. Реактивные свойства и регенеративные возможности гепатоцитов в норме и при описторхозе. Вестник СурГУ. Медицина. 2010; 3 (6): 16–21.
14. Ельчанинов А.В., Большакова Г.Б. Пролиферация и клеточная гибель гепатоцитов регенерирующей печени плодов крыс. Цитология. 2012; 54 (4): 313–317.
15. Блинкова Н.Б., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л. Полиплоидия гепатоцитов в регенерации печени при хроническом гепатите у пациентов из разных возрастных групп. Екатеринбург: Юника; 2017. 106.

Поступила в редакцию 01.09.2020; принята 10.11.2020.

Автор

Кузнецова Татьяна Ивановна – кандидат биологических наук, доцент кафедры морфологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0909-734X>.

Образец цитирования

Кузнецова Т.И. Влияние длительного кормления диспергированной пищей на цитометрические параметры печени белых крыс в онтогенезе. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 142–152. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-142-152.

EFFECT OF LONG-TERM FEEDING WITH HOMOGENIZED FOOD ON CYTOMETRIC LIVER PARAMETERS OF WHITE RATS IN ONTOGENESIS

T.I. Kuznetsova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The aim of the paper is to study the effect of long-term feeding with finely ground food on the dynamics of cytometric hepatocyte parameters in white rats in postnatal ontogenesis.

Materials and Methods. On the 21st day of postnatal ontogenesis, 100 male white rats were divided into a control group and two experimental groups (experiment 1 and experiment 2). The animals of the control group were fed with natural food, while the animals of the experimental groups similar food (in terms of quality and quantity), but after careful mechanical grinding. To assess the reversibility of the homogenized food feeding, animals of experimental group 2 were fed natural food, as the control animals (days 120–240). The authors studied the liver, using cell morphometry of standard histological staining. They measured cross-sectional area of the nuclei and hepatocyte cytoplasm, calculated nuclear-cytoplasmic ratio, and counted the number of hepatocytes on the standard cross-sectional area, including binuclear hepatocytes.

Results. It was revealed that long-term consumption of homogenized food affects the postnatal morphogenesis of the liver parenchyma. From the 21st to the 120th day, the growth rate of hepatocytes and the number of binuclear cells in the experimental animals exceeded those of the control animals, and from the 120th up to the 240th day, the growth rate of hepatocytes in the experimental animals was significantly inferior to that of the control animals. As a result, the number of cells per standard cutting area increased.

In case of transition to normal food with natural mechanical properties (120th–240th days of postnatal ontogenesis) there was a tendency to the restoration of cytometric hepatocyte parameters. However, the authors did not observe complete recovery.

Keywords: liver, hepatocyte, homogenized food.

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

References

1. Ugolev A.M. *Teoriya adekvatnogo pitaniya i trofologiya* [Adequate nutrition theory and trophology]. Leningrad: Nauka; 1991. 272 (in Russian).
2. Tin'kov A.A., Gatiatulina E.R., Popova E.V., Polyakova V.S., Skal'naya A.A., Agletdinov E.F., Nikonorov A.A., Radysh I.V., Karganov M.Yu., Skal'nyy A.V. Vliyanie adipogennoy diety v rannem vozraste na sodержание mikroelementov v tkanyakh krysa [Effect of an early age adipogenic diet on the content of trace elements in rat tissues]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016; 60 (4): 79–85 (in Russian).
3. Shidakov Yu.Kh.M., Sharova E.V., Abdumalikova I.A., Mashanlo T.R., Abdulbakiev A.A. Vliyanie ratsiona kormleniya krysa na biokhimicheskiy profil' krovi i morfologiyu pecheni [Effect of feeding rats on the biochemical blood profile and liver morphology]. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2020; 6 (2): 60–66 (in Russian).
4. Baranovskiy A.Yu., Timofeeva N.M. Nauchnye osnovy pitaniya zdorovogo i bol'nogo cheloveka [Scientific bases for nutrition of a healthy and sick person]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya*. 2010; 2 (1): 66–82 (in Russian).

5. Semenova M.A., Tsyganova N.A., Drozhkina E.P., Saenko Yu.V., Glushchenko E.S., Antonova A.V., Gal'chin A.V. Nekotorye morfologicheskie i fiziologicheskie kharakteristiki postnatal'nogo ontogeneza belykh kryv v usloviyakh dlitel'nogo pitaniya dispergirovannoy pishchey [Some morphological and physiological characteristics of postnatal ontogenesis in white rats under long-term feeding with homogenized food]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 4–5: 1144–1148 (in Russian).
6. Sych V.F., Sanzhapova A.F., Slesareva E.V. Postnatal'nyy morfogenez slizistoy obolochki fundal'nogo otdela zheludka belykh kryv pri dlitel'nom pitanii dispergirovannoy pishchey [Postnatal morphogenesis of mucous membrane of fundic stomach in white rats after prolonged feeding with homogenized food]. *Uchenye zapiski UIGU*. 2006; 1 (10): 80–86 (in Russian).
7. Sych V.F., Tsyganova N.A., Slesarev S.M., Kurnosova N.A. Gistomorfologiya myshechnoy obolochki toshchey kishki belykh kryv posle dlitel'nogo potrebleniya dispergirovannogo korma [Histomorphology of muscular membrane of white rat jejunum after long-term consumption of homogenized food]. *Uchenye zapiski UIGU*. 2006; 1 (10): 86–89 (in Russian).
8. Makhin'ko V.I. Konstanty rosta i funktsional'nye periody razvitiya v postnatal'noy zhizni belykh kryv [Growth constants and functional developmental periods in postnatal white rats]. V kn.: Makhin'ko V.I., Nikitin V.N. *Molekulyarnye i fiziologicheskie mekhanizmy vozrastnogo razvitiya* [Molecular and physiological mechanisms of age-related development]. Kiev: Naukova dumka; 1975: 308–326 (in Russian).
9. Korzhhevskiy D.E., Gilyarov A.V. *Osnovy gistologicheskoy tekhniki* [Basics of histological technique]. St. Petersburg: Spetslit; 2010. 96 (in Russian).
10. Tashke K. *Vvedenie v kolichestvennyuyu tsito-gistologicheskuyu morfologiyu* [Introduction to quantitative cyto-histological morphology]. Budapesht: Izd-vo Akademii sotsiologii Respubliki Rumynii; 1980. 191 (in Russian).
11. Ryabinina Z.A., Benyush V.A. *Poliploidiya i gipertrofiya kletok v protsessakh rosta i vosstanovleniya* [Polyploidy and cell hypertrophy during growth and recovery]. Moscow: Meditsina; 1973. 256 (in Russian).
12. Atyakshin D.A., Il'in E.A., Pashkov A.N. Morfofunktsional'noe sostoyanie yadernogo apparata gepatotsitov mongol'skikh peschanok posle poleta na kosmicheskom apparate «Foton-M3» [Morphofunctional state of nuclear hepatocyte apparatus of Mongolian gerbils after flight on Foton-M3 spacecraft]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2010; 44 (2): 29–34 (in Russian).
13. Turovinina L.P., Strel'tsova N.A. Reaktivnye svoystva i regenerativnye vozmozhnosti gepatotsitov v norme i pri opisthorkhoze [Hepatocyte reactive properties and regenerative capabilities in norm and in opisthorchiasis]. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2010; 3 (6): 16–21 (in Russian).
14. El'chaninov A.V., Bol'shakova G.B. Proliferatsiya i kletochnaya gibel' gepatotsitov regeneriruyushchey pecheni plodov kryv [Proliferation and cell death of hepatocytes regenerating liver of rat fetuses]. *Tsitologiya*. 2012; 54 (4): 313–317 (in Russian).
15. Blinkova N.B., Sazonov S.V., Leont'ev S.L. *Poliploidiya gepatotsitov v regeneratsii pecheni pri khronicheskom gepatite u patsientov iz raznykh vozrastnykh grupp* [Hepatocyte polyploidy in liver regeneration in chronic hepatitis in patients of different age groups]. Ekaterinburg: Yunika; 2017. 106 (in Russian).

Received 01 September 2020; accepted 10 November 2020.

Information about the author

Kuznetsova Tat'yana Ivanovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Morphology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0909-734X>.

For citation

Kuznetsova T.I. Vliyanie dlitel'nogo kormleniya dispergirovannoy pishchey na tsitometricheskie parametry pecheni belykh kryv v ontogeneze [Effect of long-term feeding with homogenized food on cytometric liver parameters of white rats in ontogenesis]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 4: 142–152. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-142-152 (in Russian).

УДК 616.83-005.4-092.9(23.03):612.014
DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-153-166

СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ, ВОЗНИКШЕЙ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

М.С. Шувалова^{1, 2}, А.С. Шаназаров¹, Ю.Х.-М. Шидаков²

¹ГУ Институт горной физиологии и медицины
Национальной академии наук Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызстан;
²ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина,
г. Бишкек, Кыргызстан

Горы занимают около 24 % территории суши. Здесь располагаются значительные природные ресурсы, освоение которых сопряжено с повышенным риском травматизма. Черепно-мозговая травма на горных высотах – частое явление, а микрососудистая дисфункция, как и в обычных условиях обитания человека, является ключевым звеном в цепи событий, развертывающихся в центральной нервной системе. Однако данных о состоянии сосудистых сплетений и микроциркуляции головного мозга при черепно-мозговой травме, возникшей в высокогорье, крайне мало.

Цель исследования – выявить закономерности ремоделирования сосудистых сплетений и основных звеньев микроциркуляции головного мозга при черепно-мозговой травме, возникшей в условиях высокогорья.

Материалы и методы. Объектом исследования послужили 46 белых беспородных лабораторных крыс-самцов весом 210–270 г, которым моделировалась черепно-мозговая травма в условиях низкогогорья (высота 760 м над уровнем моря, г. Бишкек) и высокогорья (перевал Туя-Ашу, 3200 м над уровнем моря). Для воспроизведения черепно-мозговой травмы использовалась ударная модель weight drop method по Y. Tang. После воспроизведения травмы в условиях высокогорья животных транспортировали в условия низкогогорья и на 3-и сут выводили из эксперимента путем передозировки хлороформа. Микроциркуляция изучалась микроскопическим методом с применением внутрисосудистого инъецирования раствором черной туши. Препараты изучались под микроскопом Olympus Vx40 (Япония). Параллельно проводилось серийное микрофотографирование с помощью цифрового фотоаппарата, подключенного к компьютеру, с одновременным протоколированием результатов. Морфометрия компонентов сосудистых сплетений головного мозга осуществлялась с помощью приложения для измерения микроскопических объектов Top View. Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS 16.0.

Результаты. Черепно-мозговая травма, возникшая в условиях высокогорья, приводит к сужению просвета капилляров на 52 % ($p < 0,001$), при этом в сравнении с низкогогорьем просвет капилляров в высокогорье уменьшается на 42 % ($p < 0,001$). Отмечаются явления венозного полнокровия. Со стороны сосудистых сплетений в высокогорье регистрируется ремоделирование клеточного компонента: объем эндимиоцитов возрастает на 23 % ($p < 0,05$), объем ядра – на 30 % ($p < 0,001$), объем цитоплазмы – на 22 % ($p < 0,05$).

Выводы. Черепно-мозговая травма привела к развитию цитотоксического отека стромы сосудистого сплетения и ремоделированию системы микроциркуляции головного мозга, что является патогенетической основой гипертензии и повышения внутричерепного давления. В высокогорье эти явления выражены в большей степени и сопровождаются признаками централизации кровообращения.

Ключевые слова: микроциркуляция, сосудистые сплетения, головной мозг, черепно-мозговая травма, высокогорье.

Введение. Ежегодно в мире от черепно-мозговой травмы (ЧМТ) погибает более 5 млн чел. [1, 2]. По степени летальности ЧМТ конкурирует с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями [3, 4]. ЧМТ характеризуется не только тем, что она зани-

мает третье место по летальности, уступая в этом сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [3], но и потерей дееспособности оставшихся в живых пациентов [5–7]. Инвалидизация, утрата трудоспособности, когнитивные нарушения снижают качество жизни [8].

В генезе повреждения мозга после ЧМТ существенная роль отводится ишемическому каскаду [9], который приводит к снижению утилизации глюкозы, накоплению лактата, уменьшению количества АТФ и снижению активности АТФ-зависимых ионных насосов, Ca^{2+} -индуцированной деполяризации, эксайтотоксичности и клеточной смерти [9, 10]. Для оценки развития ишемического повреждения головного мозга Brain Trauma Foundation рекомендует использование мониторинга внутричерепного давления (ВЧД) и церебрального перфузионного давления (ЦПД) у всех пациентов с тяжелой ЧМТ [9, 11]. Отсюда становится очевидной актуальность исследования гемодинамики микроциркуляторного русла – пути перфузии мозга и сосудистого сплетения головного мозга (ССГМ) – органа, вырабатывающего спинномозговую жидкость (СМЖ), от состояния которой зависит ВЧД.

Сведений о состоянии сосудистого сплетения и гемодинамики головного мозга при черепно-мозговой травме в высокогорье в литературе крайне мало. Между тем ЧМТ на горных высотах – нередкое явление, а микрососудистая дисфункция, как и в обычных условиях обитания человека, может быть ключевым звеном в цепи событий, развертывающихся в центральной нервной системе.

Цель исследования. Оценить состояние микроциркуляторного русла и степень ремоделирования сосудистых сплетений желудочков головного мозга при черепно-мозговой травме в высокогорье.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов Кыргызско-Российского Славянского университета (КРСУ) (760 м над уровнем моря) и высокогорной базе Института горной физиологии и медицины НАН КР (перевал Туя-Ашу, 3200 м над уровнем моря, атмосферное давление – 520–523 мм рт. ст., парциальное давление O_2 – 105 мм рт. ст.). Объектом исследования послужили 46 белых беспородных лабораторных крыс-самцов весом 210–270 г. Предварительно животных разделили на 4 группы: в первую вошли здоровые, интактные животные, во вторую – крысы с моделированной ЧМТ в условиях низкогогорья, третью группу

составили интактные крысы, которые подвергались транспортировке в высокогорье, в четвертую группу вошли крысы, у которых ЧМТ была вызвана в условиях высокогорья. Для воспроизведения черепно-мозговой травмы использовалась ударная модель weight drop method по Y. Tang. Прибор для нанесения ЧМТ представляет собой горизонтальную станину с закрепленным на ней столиком для фиксации животного. У данного аппарата присутствует вертикальная металлическая труба высотой 1 м, внутри которой свободно перемещается груз массой 68 г. При воспроизведении ЧМТ груз, находящийся в трубе на высоте 90 см, приводили в действие, убирая механический регулятор высоты. Он, падая, наносил удар по стержню, через который энергия удара (0,6 Дж) передавалась на теменную область черепа животного [12, 13].

Все экспериментальные вмешательства осуществлялись в соответствии с соблюдением «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 267 от 19 июня 2003 г.). Протокол исследований одобрен локальным этическим комитетом при НПО «Профилактическая медицина» МЗ КР.

После экспериментального вмешательства в высокогорье животных транспортировали в Бишкек (760 м над уровнем моря) и в течение 3 сут содержали в стандартных условиях вивария. На 3-и сут после моделирования ЧМТ животных выводили из эксперимента путем передозировки хлороформа.

Для детального изучения системы микроциркуляции головного мозга был выбран микроскопический метод [14, 15], который в сочетании с инъекцией сосудов позволяет изучить ангиоархитектонику сосудистого русла, геометрию его сосудов, выявить количество сосудов, их диаметры, углы отхождения малых от более крупных, что в совокупности дает основания судить о состоянии гемореологии [16].

Двенадцати животным (по 3 крысы из каждой группы) проводили инъекцию сосудистого русла раствором черной туши на 10 % формалине (1:4) [17]. Перфузию кровеносных сосудов проводили посмертно, вводя взвесь туши через брюшную аорту.

Мозг, взятый для исследования, дополнительно фиксировался в 10 % растворе нейт-

рального формалина, обезвоживался в спиртах возрастающей концентрации и заливался в парафин. Из парафиновых блоков готовились срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивались гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Готовые просветленные и гистологические препараты изучались под микроскопом Olympus Vx40 (Япония). Одновременно проводилось серийное микрофотографирование с помощью цифрового фотоаппарата, подключенного к компьютеру, и параллельное протоколирование результатов. Морфометрия компонентов ССГМ осуществлялась с помощью приложения для измерения микроскопических объектов Top View.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе SPSS 16.0. Нормальность распределения оценивалась согласно критерию Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения данных использовался параметрический *t*-критерий Стьюдента, в случае ненормального распределения – *U*-критерий Манна–Уитни. Достоверными считались отличия с уровнем значимости более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. ЧМТ приводит крыс в состояние стресса и травматического шока. Они становятся гиподинамичными, у них нарушаются соматосенсорная ре-

акция, неврологический статус и поведение [18, 19].

В сосудистой системе головного мозга выделяют две взаимосвязанные подсистемы: систему макроциркуляции, расположенную практически на поверхности мозга и образующую русло для общего суммарного мозгового кровотока, и систему микроциркуляции, обеспечивающую кровоснабжение вещества мозга и формирующую сосудистое ложе для локального мозгового кровотока [20]. В наших исследованиях обе эти подсистемы подвергаются существенному ремоделированию.

У низкогогорной серии крыс с ЧМТ на микроциркуляторном уровне в зоне травмы обнаруживается расширение артерий, всех звеньев микроциркуляторного русла (МЦР) и вен, субарахноидальные кровоизлияния, набухание и отторжение мягкой мозговой оболочки, признаки воспаления на поверхности головного мозга (рис. 1). На гистологических препаратах в просвете артерий и вен встречается сепарация крови на форменные элементы и плазму, находящуюся в свернутом состоянии, от которой отходят фибриллярные структуры, прикрепляющиеся к сосудистой стенке. Эндотелий и медия сосудистой стенки отечные, в медиі отмечаются щели и вакуоли, заполненные отечной жидкостью.

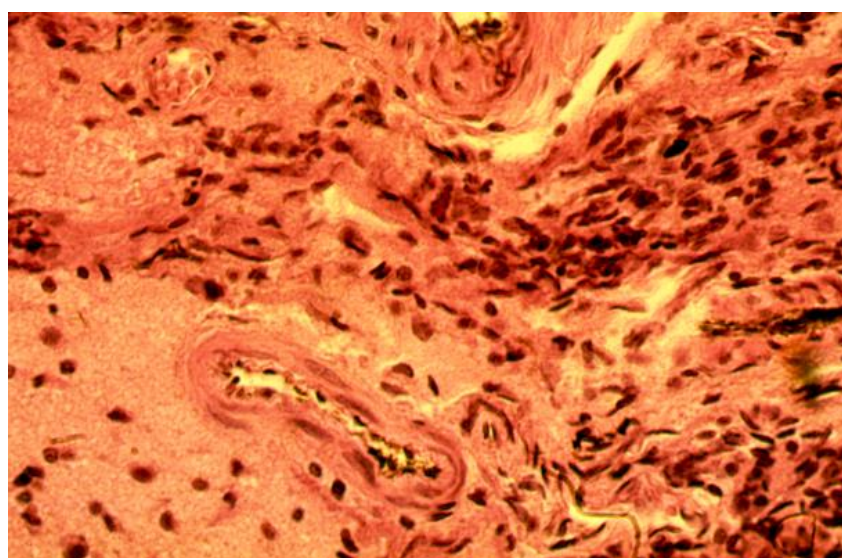


Рис. 1. Инфильтрация и отек вещества мозга; артериолы деформированы, застой крови в венах (окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$)

Fig. 1. Infiltration and brain swelling; arterioles are deformed, venous hyperemia (hematoxylin-eosin staining, $\times 400$)

По периферии места приложения удара отмечаются внутрисосудистые, околосоудистые компенсаторно-приспособительные, патологические, обратимые и необратимые явления. К внутрисосудистым обратимым изменениям относятся стаз крови, закупорка микрососудов крупными лейкоцитами. Эти явления имеют временный характер и служат фактором регуляции кровотока в пределах структурно-функциональной единицы головного мозга, т.е. относятся к компенсаторно-приспособительным. К патологическим, необрати-

мым изменениям относится образование тромбов в веноулярном отделе МЦР.

На уровне сосудистой стенки отмечается усиление извитости, что предохраняет от развития избыточного кровотока и перепадов давления крови в МЦР, т.е. имеет приспособительное значение. Наряду с этим наблюдаются повышение проницаемости, порозности и даже разрывы капилляров, приводящие к паравазальному отеку и микрокровоизлияниям в мягкой мозговой оболочке головного мозга, что носит патологический характер (рис. 2).

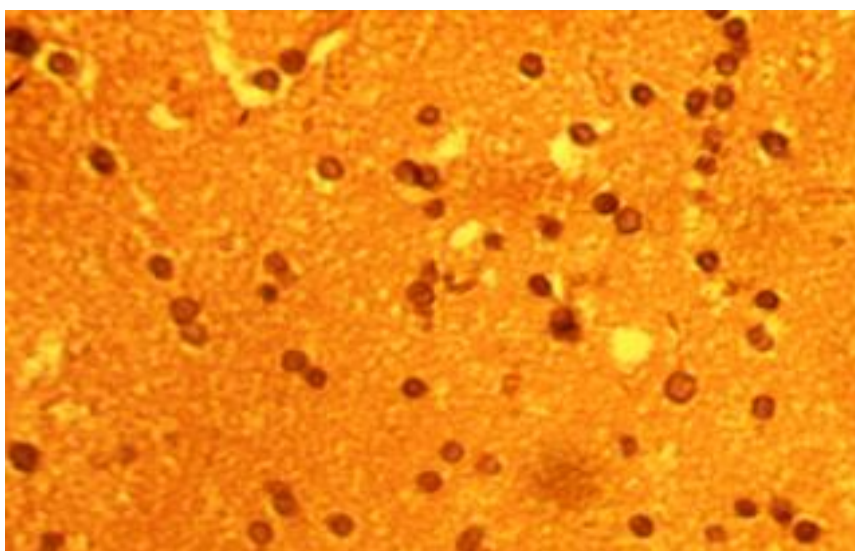


Рис. 2. Явления паравазального отека головного мозга (окраска гематоксилин-эозином, ×400)

Fig. 2. Paravasal cerebral edema (hematoxylin-eosin staining, ×400)

К общим проявлениям ответа на уровне подсистемы микроциркуляции при ЧМТ относится спазм артериолярного звена МЦР. Интерпретировать его однозначно невозможно, так как в одних случаях спазм имеет защитное, а в других – патологическое значение. Например, спазм артериолярного звена МЦР направлен на снижение риска развития отека на уровне гематоэнцефалического барьера. В то же время он опасен развитием ишемического каскада и переходом компенсаторно-приспособительных реакций в патологические. В том и другом случаях наблюдается результат ауторегуляции локального мозгового кровотока.

Известно, что ауторегуляторные реакции артериальных сосудов мозга имеют место не

только при сдвигах системной гемодинамики, но и при изменении давления спинномозговой жидкости [20]. В нашем исследовании особенности ремоделирования ССГМ, располагающихся в разных желудочках мозга, имеют как общие черты, так и определенные отличия. Одним из общих проявлений является гиперемия сосудистого компонента ССГМ. В результате дилатации и гиперемии сосудов ворсинки компактно прилегают одна к другой и границы между ними под микроскопом не выявляются. Во всех ССГМ отмечается застой крови в венозном сегменте, что сочетается с явлениями деления крови на форменные элементы и плазму. Стенки вен деформируются и подвергаются плазморрагии. Стенки артерий спазмируются, что вызывает актив-

цию артериоло-венулярных анастомозов. В результате этого взвесь туши, инъецированной через брюшную аорту, проникает в венозные звенья ССГМ, что, несомненно, облегчает отток крови из ССГМ.

В ССГМ IV желудочка (рис. 3) наблюдаются паравазальные кровоизлияния, которые

отсутствуют в сосудистых сплетениях III и боковых желудочков. Это сочетается с расширением полости желудочка и нарушением целостности эпендимального покрова стенки. В боковых желудочках отмечаются очаги кровоизлияния под эпендимальным покровом с признаками воспалительной реакции.

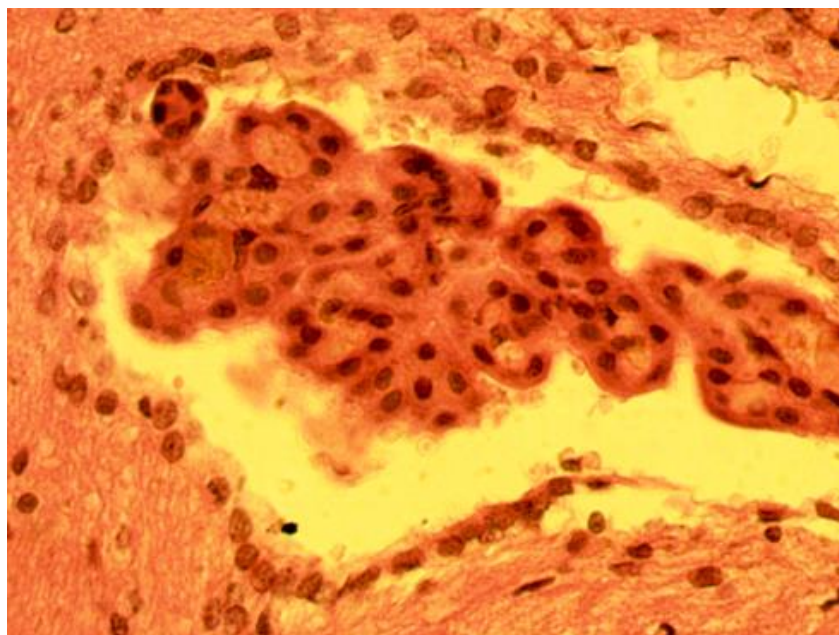


Рис. 3. Гиперемия сосудистого сплетения IV желудочка головного мозга крыс при ЧМТ в низкогорье (окраска гематоксилин-эозином, ×400)

Fig. 3. Hyperemia of the choroid plexus of the 4th ventricle of the rat brain in craniocerebral injury in low mountains (hematoxylin-eosin staining, ×400)

Общая картина гемоциркуляции головного мозга при ЧМТ, возникшей в высокогорье, существенно отличается от низкогорной.

Так, в подсистеме макроциркуляции на месте нанесения травмы появляются внутрисосудистые, сосудистые, вокругсосудистые обратимые и необратимые изменения. К внутрисосудистым гемореологическим изменениям относятся конгломераты форменных элементов крови, образование «монетных столбиков» из эритроцитов, краевое стояние и прилипание лейкоцитов к эндотелию, маятникообразное течение крови. К обратимым изменениям сосудистой стенки относятся их спазм или дилатация, формирование извилин разной формы и величины, рекомбинация расположения ядер гладкомышечных и эндотелиальных клеток. К необратимым относятся щели и вакуоли в

мембране, отторжение эндотелия и адвентиции, нарушение целостности всех трех оболочек сосудов. К обратимым паравазальным изменениям относятся отек, расширение околососудистых пространств, а к необратимым – массивные кровоизлияния и микроизлияния (рис. 4).

По периферии места нанесения травмы отмечаются генерализованный спазм мелких артериальных ветвей и артериол, чрезвычайная мозаичность ремоделирования подсистемы макроциркуляции в зависимости от топографии на поверхности головного мозга. На первый взгляд, представляется парадоксальным спазм мелких артериальных ветвей и артериол, когда системы и органы страдают от недостатка кислорода в условиях высокогорной гипоксической гипоксии. Кажется бы, в данной ситуации рациональнее иметь дело с

дилатацией артериального звена макроциркуляторной подсистемы сосудистой системы головного мозга с соответствующим увеличением церебрального кровотока. Однако этого не происходит. Напротив, в первые дни пребывания животных в условиях высокогорья наблюдается снижение объемной скорости кровотока в головном мозге [21]. Мозг располагается в ригидном вместилище черепа. Поэтому дополнительный приток крови привел бы к избыточному внутричерепному давлению. В данном случае проблема разрешается путем перераспределения кровотока в подсистеме микроциркуляции [22, 23]: часть крови из белого вещества перебрасывается в кору головного мозга. Так, по некоторым данным [21, 22], на 7-е сут пребывания собак на перевале Туя-Ашу объемная скорость кровотока в

головном мозге составила 54,4 мл/мин/100 г, которая до подъема на высоту равнялась 59,5 мл/мин/100 г. При этом объемная скорость кровотока в белом веществе снизилась с $53,5 \pm 7,8$ до $45,3 \pm 3,2$ мл/мин/100 г, тогда как в сером веществе – всего лишь с $65,6 \pm 6,3$ до $63,6 \pm 5,7$ мл/мин/100 г [22].

Другой особенностью является активация артериоло-венулярных анастомозов. Об этом свидетельствует тот факт, что взвесь туши, инъецированной через брюшную аорту, оказывается в венулярном звене МЦР. Целесообразность усиления артериоло-венулярных анастомозов можно связать с тем, что это способствует передаче высокоэнергетического артериального потока энергоемкому венозному. А это в свою очередь облегчает венозный отток из полости черепа.

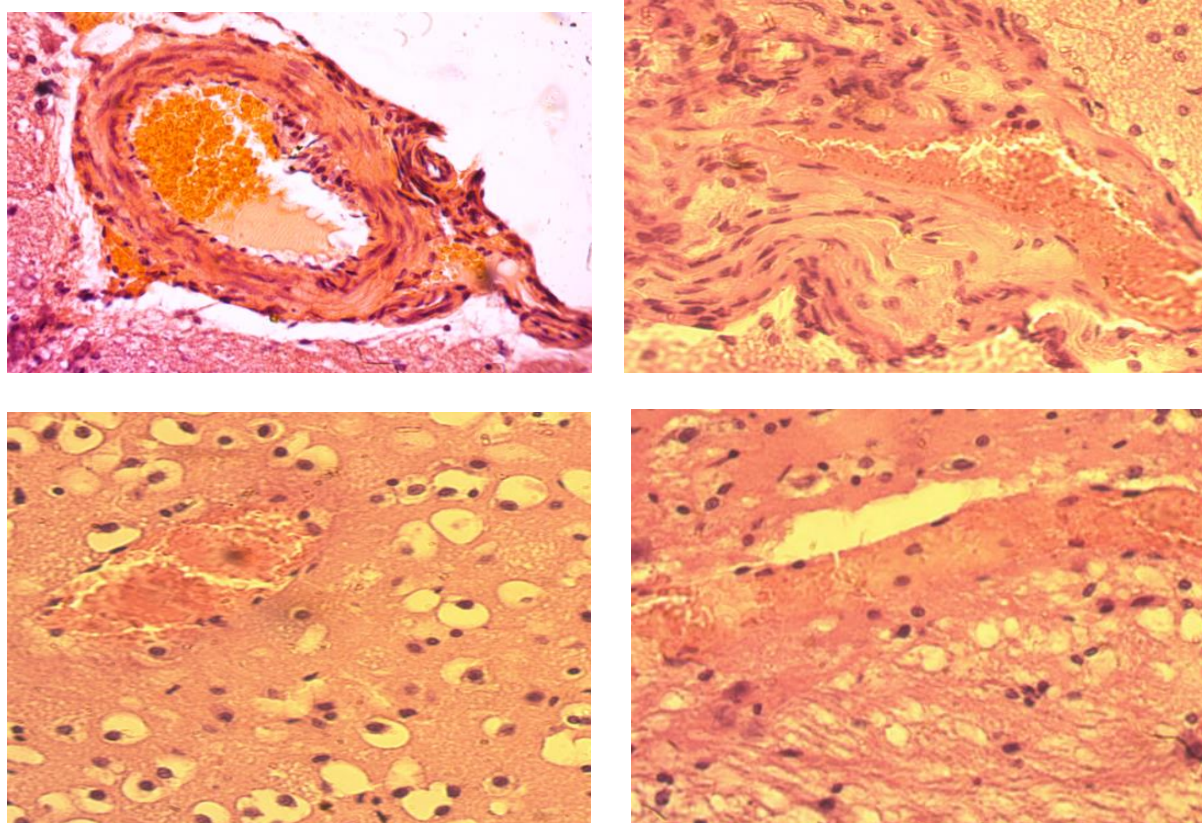


Рис. 4. Внутрисосудистые и внесосудистые изменения микроциркуляции головного мозга (окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$)

Fig. 4. Intravascular and extravascular changes in brain microcirculation (hematoxylin-eosin staining, $\times 400$)

В микроциркуляторной подсистеме церебрального кровообращения ремоделирование характеризуется выраженной гетерогенностью. Поэтому далее обсуждаются наиболее общие его черты. В одних отделах головного мозга отмечается резкий спазм, вплоть до полного перекрытия просвета мелких артерий и артериол. В этих сосудах расположенные поперечно к сосудистой стенке ядра гладкомышечных и эндотелиальных клеток противоположных стенок сосудов соприкасаются между собой, манифестируя необратимую облитерацию артерий и артериол. Венозное звено при этом полнокровное с признаками застоя. Вокруг веноулярного и капиллярного звеньев отмечается отечность с элементами плазморрагии. Паравазальная отечная жидкость сдавливает прилежащее вещество мозга, в котором обнаруживается имбибиция форменных элементов крови, продукты распада которых вызывают нейровоспалительный эффект, цитотоксический отек и некротическую гибель клеток. В других участках мозга, напротив, отмечается гиперкапилляризация, сочетающаяся с паравазальным отеком, нарушением гематоэнцефалического барьера, мелкоклеточными кровоизлияниями, реактивным астроцитозом, индукцией апоптоза. Также имеются участки без каких-либо нарушений на уровне световой микроскопии. Отмеченная мозаичность ремоделирования микроциркуляторной подсистемы кровеносного русла мозга, по-видимому, связана с ауторегуляцией локального кровотока, а также с состоянием спинномозговой жидкости. Так, при повышении давления спинномозговой жидкости наблюдается снижение трансмурального давления и уменьшение растягивающей сосуды силы, что вызывает ауторегуляторную дилатацию мозговых артерий, а также усиление оттока венозной крови за счет повышения тонуса венозных сосудов мозга [20].

В свою очередь количество, давление и другие свойства спинномозговой жидкости, как показали результаты экспериментальных исследований, сопряжены с морфофункциональным состоянием ССГМ, которое после нанесения ЧМТ в высокогорье отличается от данных, полученных в низкогорье. Так, средний диаметр сосудов меньше показателей не

только нормы, но и значений после нанесения ЧМТ в низкогорье. На препаратах видно, что одни сосуды дилатированы, заполнены кровью либо инъекционной массой, а другие – спазмированы и пусты. Даже в пределах сосудистого сплетения одного желудочка головного мозга встречаются участки гипер- и гиповаскуляризации. В отдельных случаях в соединительной строме выявляются очаги геморрагий, отеки, клеточная инфильтрация.

В отличие от данных, полученных в низкогорье, часто встречается нарушение ликворознцефалического барьера. Например, отмечается отслоение эпендимальной выстилки желудочков головного мозга. По всей вероятности, при этом происходит разрыв иммунопозитивных отростков эпендимоцитов в области субвентрикулярной зоны. В этих случаях наблюдаются очаги нейровоспаления, мелкоочечных кровоизлияний, клеточной инфильтрации в паравентрикулярной зоне головного мозга.

Размеры эпендимоцитов при ЧМТ в высокогорье значительно превышают данные, полученные в низкогорье, что указывает на отек клетки. Характерна эктопия эпендимоцитов в сторону полости желудочков и прилежащей соединительной ткани, которая не наблюдалась в опытах в низкогорье.

Морфометрия сосудистых сплетений желудочков головного мозга показала, что ЧМТ существенно отражается на показателях стромально-клеточного баланса (табл. 1): у животных, перенесших ЧМТ, на 3-и сут отмечается увеличение объема клетки в 3,8 раза ($p < 0,001$), в 3,4 раза ($p < 0,001$) увеличивается объем ядра, объем цитоплазмы возрастает в 3,8 раза ($p < 0,001$), при этом ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) в группе крыс с ЧМТ в низкогорье достоверно не отличается от показателей контрольной группы.

Аналогичные изменения отмечаются и при ЧМТ, возникшей в высокогорье (табл. 1). Здесь объем эпендимальной клетки, объем ядра, объем цитоплазмы и ЯЦО увеличиваются на 35, 256, 30 и 133 % соответственно ($p < 0,001$).

При анализе влияния высокогорья на эпендимоциты сосудистого сплетения (табл. 1) можно отметить, что у животных, подверг-

шихся транспортировке на высоту 3200 м над уровнем моря, отмечается тенденция к набуханию клетки и ее главных компонентов. Так, объем эндимимальной клетки у крыс, побывавших в высокогорье, увеличивается в 3,4 ра-

за ($p < 0,001$), объем ядра возрастает на 26 %, объем цитоплазмы – в 3,6 раза, а ЯЦО у транспортированных в горы животных снижается на 58 % ($p < 0,001$) по сравнению с низкогорной серией.

Таблица 1
Table 1

Сравнительный анализ элементов стромального компонента (эндотелиоцитов) сосудистых сплетений головного мозга в низко- и высокогорье

Comparative analysis of elements of the stromal component (endotheliocytes) of the cerebral vascular plexus in low and high altitudes

Группа Group		Объем клетки, нм ³ Cell volume, nm ³	Объем ядра, нм ³ Nucleus volume, nm ³	Объем цитоплазмы, нм ³ Cytoplasm volume, nm ³	ЯЦО Nuclear- cytoplasmic correlation
Низкогорье Low altitudes	Контроль Control	7583,2±379,8	520,5±25,5	7062,7±373,7	0,070±0,004
	ЧМТ Craniocerebral injury	28724,05±2084,80 ***	1796,2±84,7 ***	26927,8±2110,2 ***	0,070±0,005
Высокогорье High altitudes	Контроль Control	26114,2±1633,4 ^^^	658,1±35,5 ^^	25456,07±1627,7 ^^^	0,300±0,002 ^^^
	ЧМТ Craniocerebral injury	35464,3±1413,6 ****^	2344,9±104,7 ****^^^	33119,4±1369,9 ****^	0,070±0,003 ***

Примечания: 1. Различия достоверны в группах с ЧМТ по сравнению с контролем в низкогорье/высокогорье: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

2. Различия достоверны в группах высокогорья в сравнении с группами низкогорной серии опытов: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$. Далее обозначения те же.

Notes: 1. Differences are significant in the groups with craniocerebral injuries in comparison with the control in the low/high altitudes: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$.

2. Differences are significant in the high-altitude groups in comparison with low-altitude groups: ^ – $p < 0.05$; ^^ – $p < 0.01$; ^^ – $p < 0.001$. Hereafter, designations are the same.

Значимые отличия отмечаются в показателях клеточных компонентов и у животных с ЧМТ, воспроизведенной в горах. Так, на 3-и сут эксперимента объем эндимеоцитов возрастает на 23 % ($p < 0,05$), объем ядра – на 30 % ($p < 0,001$), объем цитоплазмы – на 22 % ($p < 0,05$). При этом ЯЦО остается без

достоверно значимых изменений с сравнении с соответствующей низкогорной серией опытов.

Колебания числовых параметров наблюдаются и при морфометрии сосудистого компонента ССГМ в различных сериях эксперимента.

Таблица 2
Table 2Сравнительный анализ элементов сосудистого компонента
сосудистых сплетений головного мозга в низко- и высокогорье, нмComparative analysis of elements of the vascular component
of the cerebral vascular plexus in low-and high-altitudes, nm

Группы Groups		Диаметр капилляров Capillary diameter	Диффузионное расстояние Diffusion distance
Низкогорье Low altitudes	Контроль Control	23,84±0,30	28,5±0,5
	ЧМТ Craniocerebral injury	20,75±0,90**	30,91±0,40***
Высокогорье High altitudes	Контроль Control	25,30±1,06	29,6±0,5
	ЧМТ Craniocerebral injury	12,18±0,80***^^^	29,5±0,4^

При ЧМТ, возникшей в условиях низкогорья (табл. 2), отмечается уменьшение просвета функционирующих капилляров на 23 % от исходных данных ($p < 0,01$). Диффузионное расстояние при этом имеет тенденцию к увеличению.

Под влиянием высокогорья ЧМТ приводит к значительному сужению просвета капилляров (табл. 2): диаметр капилляров уменьшается на 52 % ($p < 0,001$), а диффузионное расстояние не имеет достоверных отличий от контрольной группы.

Анализ сосудистого компонента (табл. 2) показал, что при транспортировке крыс в высокогорье диаметр капилляров достоверно не изменяется.

При ЧМТ, возникшей на горных высотах, напротив, отмечается сужение капиллярного диаметра на 42 % ($p < 0,001$) по сравнению с величинами, полученными в низкогорье.

Вышеприведенные результаты собственных исследований вполне согласуются с литературными данными. Так, Zhang Ch. et al. [24] отмечают, что уже через 1 ч после травмы наблюдаются точечные кровоизлияния вокруг кровеносных сосудов в поврежденном участке головного мозга, что сопровождается расширением интерстициального пространства и признаками вазогенного отека с нарушением гематоэнцефалического барьера. Че-

рез 6 ч после ЧМТ отмечается набухание глиальных клеток, цитоплазма просветляется вследствие нарастания внутриклеточного отека. Помимо увеличения объема цитоплазмы отмечается увеличение объема ядер и других органелл глиальных клеток. Через 24 ч внутриклеточный отек усиливается и сопровождается воспалительной инфильтрацией и пролиферацией микроглии.

Исходя из данных [24] повреждение гематоэнцефалического барьера наблюдается через 1 ч после черепно-мозговой травмы, что позволяет предположить, что оно происходит раньше, чем отек мозга. Механические стрессы, связанные с ЧМТ, повреждают кровеносные сосуды в головном мозге, вызывая более мелкие кортикальные кровоизлияния и ушибы, а также более крупные кровоизлияния, такие как субдуральные и эпидуральные гематомы, которые могут привести к ишемии головного мозга на более поздних стадиях травмы. Образование посттравматического отека мозга может повысить внутричерепное давление внутри неподатливой черепной полости, а это в свою очередь может снизить церебральное перфузионное давление и вызвать ишемию [25].

Выводы:

1. ЧМТ вызывает выраженное ремоделирование макро- и микроподсистем кровенос-

ного русла головного мозга независимо от места проведения опытов.

2. В условиях высокогорья изменения стромального компонента сосудистых сплетений и запуск артериол с явлениями венозного полнокровия выражены в большей степени, чем в низкогорье.

3. Преобразование сосудистой системы головного мозга сопряжено со структурно-

функциональными изменениями ССГМ, а также количеством и составом спинномозговой жидкости.

4. Морфометрическая реорганизация ССГМ, направленная на стимуляцию образования спинномозговой жидкости, имеет компенсаторно-приспособительное значение в условиях формирования ишемического каскада, особенно в высокогорье.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Peden M.* World report in road traffic injury prevention. Summary. Geneva: World health Organization; 2004. 120.
2. *Белошицкий В.В.* Принципы моделирования черепно-мозговой травмы в эксперименте. Украинский нейрохирургический журнал. 2008; 4: 9–15.
3. *McGraw C.P., Pashayan A.G., Wendel O.T.* Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment. *Stroke*. 1976; 7 (5): 485–488.
4. *Мартынова О.В., Анциферов О.В., Мартынов М.А., Череватенко Р.Ф., Нестерова Н.И., Нестеров А.В.* Исследование нейродинамических нарушений у крыс при черепно-мозговой травме. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019; 5 (3): 1/9–7/9.
5. *Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов АА.* Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. В 3 т. Т. 1. М.: Антидор; 1998. 550.
6. *Marklund N., Hillered L.* Animal modelling of traumatic brain injury in preclinical drug development: where do we go from here? *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164 (4): 1207–1229.
7. *McAllister T.W.* Neurobiological consequences of traumatic brain injury. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2011; 13 (3): 287–300.
8. *Дмитриенко Е.В., Филатенкова Т.А., Рыбакина Е.Г., Кориева Е.А.* Поведенческие реакции животных после экспериментальной черепно-мозговой травмы: влияние препарата нуклеотидной природы. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2014; 11 (3): 180–191.
9. *Дзяк Л.А., Кобеляцкий Ю.Ю., Йовенко И.А., Царев А.В.* Интенсивная терапия повреждений мозга и ранняя нейрореабилитация при политравме с превалированием тяжелой черепно-мозговой травмы. Опыт применения оригинального амантадина сульфата (ПК-МЕРЦ, «Мерц форма ГМБХ и К°»). Медицина неотложных состояний. 2015; 8 (71): 57–65.
10. *Дафин Ф. Мурешану.* Нейропротекция и нейропластичность при черепно-мозговой и спинальной травме. Международный медицинский журнал. 2007; 6 (16). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3820> (дата обращения: 22.09.2020).
11. *Bratton S.J., Chestnut R., Ghajar J.* Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury IX. Cerebral perfusion thresholds. *J. Neurotrauma*. 2007; 24: 59–64.
12. *Tang Y.P., Noda Y., Hasegawa T., Nabeshima T.* A concussive-like brain injury model in mice (I): impairment in learning and memory. *J. Neurotrauma*. 1997; 14: 851–862.
13. *Tang Y.P., Noda Y., Hasegawa T., Nabeshima T.* A concussive-like brain injury model in mice (II): selective neuronal loss in the cortex and hippocampus. *J. Neurotrauma*. 1997; 14: 863–873.
14. *Савчук Р.Н.* Состояние гемомикроциркуляторного русла легких в условиях промышленного загрязнения атмосферы. Світ медицини та біології. 2014; 2 (44): 160.
15. *Свиницкая Л.Н.* Исследование кровеносного русла интактного желудка человека с помощью инъекционно-коррозионного метода. Світ медицини та біології. 2014; 2 (44): 160–163.
16. *Крылова Н.В., Соболева Т.М.* Микроциркуляторное русло человека. М.; 1986. 62.
17. *Свиницкая Н.Л., Шерстюк О.А., Гринь В.Г., Пилюгин А.В., Каценко А.Л.* Особенности ангиоархитектоники кровеносного русла желудка человека. М.; 2019. 152.

18. Волкович О.В., Захаров Г.А., Горохова Г.И. Влияние глибенкламида на неврологический статус крыс с черепно-мозговой травмой. Вестник ТГУ. 2017; 22 (2): 271–273.
19. Захаров Г.А., Волкович О.В., Горохова Г.И. Влияние глибенкламида на время соматосенсорной реакции у крыс с черепно-мозговой травмой. Вестник КРСУ. 2015; 15 (4): 36–37.
20. Бабиянц А.Я., Хананашвили Я.А. Мозговое кровообращение, физиологические аспекты и современные методы исследования. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2018; 3: 46–54.
21. Нарбеков О.Н., Шидаков Ю.М. Высокогорное легочное сердце. М.; 1991. 244.
22. Балыкин М.В. Механизмы регуляции микроциркуляторного гемостаза в условиях гор. В кн.: Абдумаликова И.А., Балыкин М.В., Горохова Г.И., Гринько Л.Г., Шидаков Ю.Х.-М., ред. Горная микроангиология. М.: КРСУ; 2019: 50–64
23. Шидаков Ю.Х.-М., Каркобатов Х.Д., Текеева Ф.А. Высокогорная кардиоангиология. М.; 2001. 228.
24. Zhang C., Chen J., Lu H. Expression of aquaporin-4 and pathological characteristics of brain injury in a rat model of traumatic brain injury. Mol. Med. Rep. 2015; 12: 7351–7357.
25. Chodobski A., Zink B.J., Szymdynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. Transl. Stroke Res. 2011; 2 (4): 492–516.

Поступила в редакцию 20.09.2020; принята 03.11.2020.

Авторский коллектив

Шувалова Мария Сергеевна – аспирант, ГУ Институт горной физиологии и медицины Национальной академии наук Кыргызской Республики. 720048, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Горького, 1/5; преподаватель, ГБОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина. 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, д. 44; e-mail: masha_2012kg@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2295-090X>.

Шидаков Юсуф Хаджи-Махмудович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментального моделирования процессов, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина. 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44; e-mail: ychidakov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-844X>.

Шаназаров Алмаз Согомбаевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории физиологии и психологии деятельности, ГУ Институт горной физиологии и медицины Национальной академии наук Кыргызской Республики. 720048, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Горького, 1/5; e-mail: ifepv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-2186>.

Образец цитирования

Шувалова М.С., Шаназаров А.С., Шидаков Ю.Х.-М. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при черепно-мозговой травме, возникшей в условиях высокогорья. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 153–166. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-153-166.

VASCULAR PLEXUS AND BRAIN MICROCIRCULATION IN HIGH ALTITUDE CRANIOCEREBRAL INJURY

M.S. Shuvalova^{1,2}, A.S. Shanazarov¹, Yu.Kh.-M. Shidakov²

¹ Institute of Mountain Physiology and Medicine,

National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyzstan;

² Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

Mountains occupy about 24 % of the land surface. There are significant natural resources here, the development of which is associated with an increased traumatic risks. Craniocerebral injuries in the mountains are very frequent, and microvascular dysfunction, as under ordinary conditions, is a key element in the chain of events in the central nervous system. However, there are very few data on vascular plexuses and brain microcirculation in craniocerebral injury that occurs in the mountains.

The aim of the study is to reveal the patterns in remodeling of vascular plexuse and main elements of brain microcirculation in craniocerebral injury that occurs in the mountains.

Materials and Methods. The study enrolled 46 white outbred male laboratory rats (210–270 g) with simulated low-mountain (760 m above sea level, Bishkek) and high- mountains (Too Ashuu mountain pass, 3200 m above sea level) traumatic brain injury. The authors used the weight-drop method (Y. Tang technique) to reproduce the traumatic brain injury. After reproduction of the trauma in high altitudes, the animals were transported to low altitudes and on the 3rd day the rats were sacrificed with chloroform overdose. The authors studied microcirculation using a microscopic method with black ink intravascular injection. Olympus Bx40 microscope (Japan) was used for this purpose. At the same time, serial microphotography with simultaneous recording of the results was carried out using a digital camera connected to a computer. The morphometry of the vascular plexuse brain components was carried out with Top View application used for measuring microscopic objects. SPSS 16.0 software was used to process statistical data.

Results. Craniocerebral injury that occurs in high mountains causes the narrowing of the capillary lumen by 52 % ($p<0.001$). In comparison with low mountains, the capillary lumen in high mountains decreases by 42 % ($p<0.001$). Venous plethora is observed. In vascular plexuses in the highlands, remodeling of the cellular component is recorded: ependymocyte volume increases by 23 % ($p<0.05$), nucleus volume – by 30 % ($p<0.001$), and cytoplasm volume – by 22 % ($p<0.05$).

Conclusion. Craniocerebral injury leads to the development of cytotoxic edema in the vascular plexus stroma and to remodeling of brain microcirculation, which is the pathogenetic basis for hypertension and increased intracranial pressure. In the highlands, these phenomena are more pronounced and are accompanied by blood flow centralization.

Keywords: microcirculation, vascular plexuses, brain, craniocerebral injury, highlands.

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

References

1. Peden M. *World report in road traffic injury prevention. Summary*. Geneva: World health Organization; 2004. 120.
2. Beloshitskiy V.V. Printsipy modelirovaniya cherepno-mozgovoy travmy v eksperimente [Principles of traumatic brain injury modeling in experiment]. *Ukrainskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal*. 2008; 4: 9–15 (in Russian).
3. McGraw C.P., Pashayan A.G., Wendel O.T. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment. *Stroke*. 1976; 7 (5): 485–488.
4. Martynova O.V., Antsiferov O.V., Martynov M.A., Cherevatenko R.F., Nesterova N.I., Nesterov A.V. Issledovanie neyrodinamicheskikh narusheniy u krys pri cherepno-mozgovoy travme [Neurodynamic disorders in rats with traumatic brain injury]. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy*. 2019; 5 (3): 1/9–7/9 (in Russian).
5. Konovalov A.N., Likhterman L.B., Potapov AA. *Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoy travme* [Clinical guidelines for traumatic brain injury]. In 3 parts, P. 1. Moscow: Antidor; 1998. 550 (in Russian).
6. Marklund N., Hillered L. Animal modelling of traumatic brain injury in preclinical drug development: where do we go from here? *Br. J. Pharmacol*. 2011; 164 (4): 1207–1229.
7. McAllister T.W. Neurobiological consequences of traumatic brain injury. *Dialogues Clin. Neurosci*. 2011; 13 (3): 287–300.
8. Dmitrienko E.V., Filatenkova T.A., Rybakina E.G., Korieva E.A. Povedencheskie reaktsii zhitovnykh posle eksperimental'noy cherepno-mozgovoy travmy: vliyanie preparata nukleotidnoy prirody [Behavioral reactions of animals after experimental traumatic brain injury: Effect of a nucleotide drug]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2014; 11 (3): 180–191 (in Russian).
9. Dzyak L.A., Kobelyatskiy Yu.Yu., Yovenko I.A., Tsarev A.V. Intensivnaya terapiya povrezhdeniy mozga i rannaya neyrorabilitatsiya pri politravme s prevalirovaniem tyazheloy cherepno-mozgovoy travmy. Opyt primeneniya original'nogo amantadina sul'fata (PK-MERTs, «Merts forma GMBKh i K^o») [Intensive therapy of brain damage and early neurorehabilitation in polytrauma with prevalence of severe traumatic brain injury. Use of original amantadine sulfate]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2015; 8 (71): 57–65 (in Russian).

10. Dafin F. Mureshanu. Neyroprotektsiya i neyroplastichnost' pri cherepno-mozgovoy i spinal'noy travme [Neuroprotection and neuroplasticity in traumatic brain and spinal trauma]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 6 (16). Available at: <http://www.mif-ua.sot/archive/article/3820> (Accessed: 22.09.2020) (in Russian).
11. Bratton S.J., Chestnut R., Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury IX. Cerebral perfusion thresholds. *J. Neurotrauma*. 2007; 24: 59–64.
12. Tang Y.P., Noda Y., Hasegawa T., Nabeshima T. A concussive-like brain injury model in mice (I): impairment in learning and memory. *J. Neurotrauma*. 1997; 14: 851–862.
13. Tang Y.P., Noda Y., Hasegawa T., Nabeshima T. A concussive-like brain injury model in mice (II): selective neuronal loss in the cortex and hippocampus. *J. Neurotrauma*. 1997; 14: 863–873.
14. Savchuk R.N. Sostoyanie gemomikrotsirkulyatornogo rusla legkikh v usloviyakh promyshlennogo zagrязneniya atmosfery [Hemomicrocirculatory lungs bed under industrial air pollution]. *Svit meditsini ta biologii*. 2014; 2 (44): 160 (in Russian).
15. Svintsitskaya L.N. Issledovanie krovenosnogo rusla intaktnogo zheludka cheloveka s pomoshch'yu in'eksionno-korroziionnogo metoda [Investigation of the intact human stomach bloodstream using the injection-corrosion method]. *Svit meditsini ta biologii*. 2014; 2 (44): 160–163 (in Russian).
16. Krylova N.V., Soboleva T.M. *Mikrotsirkulyatornoe ruslo cheloveka* [Human microcirculatory bed]. Moscow; 1986. 62 (in Russian).
17. Svintsitskaya N.L., Sherstyuk O.A., Grin' V.G., Pilyugin A.V., Katsenko A.L. *Osobennosti angi-oarkhitektoniki krovenosnogo rusla zheludka cheloveka* [Characteristics of bloodstream angioarchitectonics of the human stomach]. Moscow; 2019. 152 (in Russian).
18. Volkovich O.V., Zakharov G.A., Gorokhova G.I. Vliyanie glibenklamida na nevrologicheskiy status krysa s cherepno-mozgovoy travmoy [Glibenclamide effect on neurological status of rats with traumatic brain injury]. *Vestnik TGU*. 2017; 22 (2): 271–273 (in Russian).
19. Zakharov G.A., Volkovich O.V., Gorokhova G.I. Vliyanie glibenklamida na vremya somatosornoy reaktsii u krysa s cherepno-mozgovoy travmoy [Glibenclamide effect on the time of somatosensory response in rats with traumatic brain injury]. *Vestnik KRSU*. 2015; 15 (4): 36–37 (in Russian).
20. Babiyants A.Ya., Khananashvili Ya.A. Mozgovoje krovoobrashchenie, fiziologicheskie aspekty i sovremennye metody issledovaniya [Cerebral circulation, physiological aspects and modern research methods]. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii*. 2018; 3: 46–54 (in Russian).
21. Narbekov O.N., Shidakov Yu.M. *Vysokogornoe legochnoe serdtse* [High-altitude pulmonary heart]. Moscow; 1991. 244 (in Russian).
22. Balykin M.V. Mekhanizmy regulyatsii mikrotsirkulyatornogo gemostaza v usloviyakh gor [Regulation mechanisms of microcirculatory hemostasis in the mountains]. V kn.: Abdumalikova I.A., Balykin M.V., Gorokhova G.I., Grin'ko L.G., Shidakova Yu.Kh.-M. *Gornaya mikroangiologiya*. Moscow: KRSU; 2019: 50–64 (in Russian).
23. Shidakov Yu.Kh.-M., Karkobatov Kh.D., Tekeeva F.A. *Vysokogornaya kardioangiologiya* [High altitude cardio-angiology]. Moscow; 2001. 228. (in Russian).
24. Zhang C., Chen J., Lu H. Expression of aquaporin-4 and pathological characteristics of brain injury in a rat model of traumatic brain injury. *Mol. Med. Rep.* 2015; 12: 7351–7357.
25. Chodobski A., Zink B.J., Szmydynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Transl. Stroke Res.* 2011; 2 (4): 492–516.

Received 20 September 2020; accepted 03 November 2020.

Information about the authors

Shuvalova Mariya Sergeevna, Postgraduate Student, Institute of Mountain Physiology and Medicine, National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic. 720048, Kyrgyz Republic, Bishkek, Gorky St., 1/5; Lecturer, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin. 720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Kievskaya St., 44; e-mail: masha_2012kg@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2295-090X>.

Shidakov Yusuf Khadzhi-Makhmudovich, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory for Experimental Process Simulation, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin. 720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Kievskaya St., 44; e-mail: ychidakov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-844X>.

Shanazarov Almaz Sogombaevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Physiology and Activity Psychology, Institute of Mountain Physiology and Medicine, National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic. 720048, Kyrgyz Republic, Bishkek, Gorky St., 1/5; e-mail: ifepv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-2186>.

For citation

Shuvalova M.S., Shanazarov A.S., Shidakov Yu.Kh.-M. Sosudistoe spletenie i mikrotsirkulyatsiya golov-nogo mozga pri cherepno-mozgovoy travme, voznikshey v usloviyakh vysokogor'ya [Vascular plexus and brain microcirculation in high altitude craniocerebral injury]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2020; 4: 153–166. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-153-166 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим направлениям: 03.02.00 Общая биология (03.02.03 Микробиология, 03.02.08 Экология (прикладная экология; экология человека)); 03.03.00 Физиология (03.03.01 Физиология, 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология, 03.03.06 Нейробиология); 14.01.00 Клиническая медицина (14.01.01 Акушерство и гинекология, 14.01.04 Внутренние болезни, 14.01.05 Кардиология, 14.01.08 Педиатрия, 14.01.11 Нервные болезни, 14.01.12 Онкология, 14.01.17 Хирургия).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,
Ульяновский государственный университет,
Институт медицины, экологии и физической культуры,
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8 (8422) 27-24-51 (добавочный – 1);
e-mail: ulsubook@yandex.ru