

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



УЛЬЯНОВСКИЙ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



№2
2021



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 отпечатан
в Издательском центре
Ульяновского государственного
университета:
432017, г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 3.08. 2021.
Дата выхода в свет 10.08.2021.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 18,2. Тираж 500 экз.
Заказ № 50 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2
2021

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, 2021

* 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 3.08.2021.
Date of the press 10.08.2021.

Format 60×84 1/8.
Print. page 18,2.
Circulation is 500 copies.
Order No. 50 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 2

2021

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. Belozero (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. Krivoshekchikov (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	6
Воробьев А.М., Рузов В.И., Халаф Х., Егоров Е.И. СВЯЗЬ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ ПОСТИНФАРКТНОГО МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНЫМ СТЕНТИРОВАНИЕМ	6
Черепанова К.А. КОРРИГИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА НА СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРЕ	16
Власов А.П., Худайберенова Г.Д., Власова Т.И., Аль-Кубайси Ш.С., Муратова Т.А., Мышкина Н.А., Хачатуров М.Ю. ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ И ГЕМОСТАЗРЕГУЛИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ	25
Филимонова В.В., Мензоров М.В., Большакова А.Ю. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ	36
Шарафеев А.З., Глущенко Л.В. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАВА-ФИЛЬТРОМ	46
Миклин О.П., Глазков И.С., Глазкова И.Б., Румянцева З.С., Резниченко Н.А., Горбунов А.А. КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ	57
Чиж Д.И., Петрова Е.В., Мужиков В.С., Обедкина Е.Н. ОСОБЕННОСТИ ЭЭГ-ДИАГНОСТИКИ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА	69
Панченко И.С., Родионов В.В., Панченко С.В., Шарафутдинов М.Г. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ПРОГНОЗА И ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕН-РЕЦЕПТОР- ПОЗИТИВНОГО ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	83
ФИЗИОЛОГИЯ	97
Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИСПОСОБЛЕНИЯ К ДОПОЛНИТЕЛЬНОМУ РЕСПИРАТОРНОМУ СОПРОТИВЛЕНИЮ	97
Кошуба М.А., Петров С.А. ВЛИЯНИЕ ИММУНОЭНДОКРИННОГО СТАТУСА МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ МАЛОЧИСЛЕННЫХ НАРОДОВ СЕВЕРА НА СОСТОЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ГЕНДЕРНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ	106
Тарасова Е.В., Румянцева Э.Р. ОСОБЕННОСТИ СТАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ У БАДМИНТОНИСТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНО-КВАЛИФИКАЦИОННЫХ ГРУПП	114
Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Шхагумов К.Ю., Молдов А.А. ИНТЕРВАЛЬНАЯ ГИПОКСИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С УЧЕТОМ ХРОНОТИПОВ	125
Чонкочева А.А., Мухамедова И.П. ХРОНОЭФФЕКТЫ ДНЕВНОГО РИТМА КОРТИЗОЛА НА ЛИПИДНЫЙ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН ИНДИЙСКИХ И МЕСТНЫХ СТУДЕНТОВ I КУРСА МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ КЫРГЫЗСТАНА	136
Юрова Е.В., Белобородов Е.А., Тазинцева Е.Д., Сугак Д.Е., Расторгуева Е.В. АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТОКСИНОВ ПАУКОВ	147

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	6
Vorob'ev A.M., Ruzov V.I., Khalaf Kh., Egorov E.I. CORRELATION BETWEEN EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF POST-INFARCTION MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CORONARY STENTING	6
Cherepanova K.A. CORRECTIVE IMPACT OF DIHYDROQUERCETIN ON OXIDATIVE METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS LIVING IN THE NORTH	16
Vlasov A.P., Khudayberanova G.D., Vlasova T.I., Al'-Kubaysi Sh.S., Muratova T.A., Myshkina N.A., Khachaturov M.Yu. CORRECTION OF DETOXIFICATION AND HEMOSTASIS-REGULATING LUNG ABILITY IN ACUTE PANCREATITIS	25
Filimonova V.V., Menzorov M.V., Bol'shakova A.Yu. ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERY THROMBOEMBOLIA	36
Sharafiev A.Z., Glushchenko L.V. QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH AN INFERIOR VENA CAVA FILTER	46
Miklin O.P., Glazkov I.S., Glazkova I.B., Rummyantseva Z.S., Reznichenko N.A., Gorbunov A.A. CAESAREAN SECTION: PROBLEMS AND PROSPECTS IN THE REPUBLIC OF CRIMEA	57
Chizh D.I., Petrova E.V., Muzhikov V.S., Obedkina E.N. PECULIARITIES OF EEG DIAGNOSTICS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS	69
Panchenko I.S., Rodionov V.V., Panchenko S.V., Sharafutdinov M.G. CLINICAL CHARACTERISTICS, PROGNOSIS AND TREATMENT OF ANDROGEN-RECEPTOR-POSITIVE TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER	83
PHYSIOLOGY	97
Byalovskiy Yu.Yu., Rakitina I.S. CONDITIONED REFLEX MECHANISMS OF ADAPTATION TO ADDITIONAL BREATHING RESISTANCE	97
Koshuba M.A., Petrov S.A. GENDER-RELATED IMPACT OF IMMUNE-ENDOCRINE STATUS OF PRIMARY SCHOOLCHILDREN OF LOW-NUMBERED PEOPLES OF THE NORTH ON PSYCHOLOGICAL WELL-BEING	106
Tarasova E.V., Rummyantseva E.R. CHARACTERISTICS OF STATIC BALANCE IN BADMINTON PLAYERS OF VARIOUS AGE AND QUALIFICATION GROUPS	114
Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Shkhagumov K.Yu., Molov A.A. INTERMITTENT HYPOXIC THERAPY IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS WITH VARIOUS CHRONOTYPES	125
Chonkoeva A.A., Mukhamedova I.P. CHRONOEFFECT OF THE DIURNAL CORTISOL RHYTHM ON LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN INDIAN AND LOCAL FIRST-YEAR STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITIES IN KYRGYZSTAN	136
Yurova E.V., Beloborodov E.A., Tazintseva E.D., Sugak D.E., Rastorgueva E.V. ANTIAPOPTOTIC POTENTIAL OF SPIDER TOXINS	147

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12

DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-6-15

СВЯЗЬ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ ПОСТИНФАРКТНОГО МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНЫМ СТЕНТИРОВАНИЕМ

А.М. Воробьев^{1,2}, В.И. Рузов¹, Х. Халаф³, Е.И. Егоров¹

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

² ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска», г. Ульяновск, Россия;

³ ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн», г. Ульяновск, Россия

В доступной литературе имеются ограниченные данные о связи эпикардиального ожирения с постинфарктным ремоделированием миокарда с позиций диагностики и прогноза.

Цель. Изучение связи толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) со структурно-функциональными параметрами сердца у пациентов с инфарктом миокарда, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 94 пациента с инфарктом миокарда и последующим стентированием коронарных артерий ad hoc, которым через 6 нед. после чрескожного коронарного вмешательства проводилась стресс-эхоКГ. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни, критерия знаков. Результаты. При оценке систолической функции левого желудочка (ЛЖ) выявлены достоверные различия параметров фракции выброса и фракции укорочения, которые характеризовались более низкими значениями у пациентов с ТЭЖ более 3,5 мм.

Оценка связи диастолической функции с ТЭЖ показала, что пациенты с ТЭЖ более 3,5 мм имеют более длительное время изоволюметрического расслабления ЛЖ ($p < 0,05$). Реакция миокарда на стресс-тест продемонстрировала статистически значимое увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ у пациентов с ТЭЖ более 3,5 мм по сравнению с пациентами с ТЭЖ менее 3,5 мм ($55,9 \pm 4,2$ vs $53,0 \pm 3,2$ мм, $p = 0,01$). К особенностям изменения линейно-объемных параметров сердца после физической нагрузки можно отнести увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ у пациентов с ТЭЖ более 3,5 мм с 53,8 до 55,9 мм ($p < 0,05$).

Выводы. Толщина эпикардиального жира более 3,5 мм у пациентов, стентированных по поводу острого инфаркта миокарда, ассоциирована с более высокими значениями конечно-диастолического размера ЛЖ, индексированного объема левого предсердия и массы миокарда ЛЖ на фоне более низких значений фракции выброса и фракции укорочения ЛЖ.

Наличие эпикардиального жира более 3,5 мм у пациентов с постинфарктным ремоделированием миокарда сопровождается постнагрузочным увеличением конечно-диастолического размера ЛЖ.

Ключевые слова: эпикардиальный жир, постинфарктное ремоделирование, дисфункция миокарда, нагрузочное тестирование.

Введение. Эпикардиальный жир (ЭЖ) представляет собой белую висцеральную жировую ткань, располагающуюся между непосредственно миокардом и висцеральным перикардом и составляющую около 20 % от их общей массы (вес ЭЖ в среднем 50 г) [1].

Известно, что эпикардиальная жировая ткань вовлечена в патогенез ишемической бо-

лезни сердца, так как принимает участие в модулировании ключевых механизмов атерогенеза [2].

По мнению S. Eroglu et al., выраженность коронарного атеросклероза (по данным ангиографии) ассоциирована с большими значениями толщины ЭЖ [3]. Показано, что эпикардиальное ожирение связано с коронарной бо-

лезью сердца, а также со структурно-функциональными параметрами миокарда [3, 4].

Исследование толщины ЭЖ с помощью трансторакальной эхокардиографии является валидным методом оценки выраженности висцерального ожирения. Установлена высокая корреляционная связь ($r=0,910$, $p=0,001$) толщины эпикардального жира (ТЭЖ), измеренной с помощью ЭхоКГ, с объемом эпидермальной жировой ткани, оцененным с помощью МРТ [5].

Показано, что ТЭЖ достоверно репрезентует степень выраженности висцерального ожирения. В то же время определение ТЭЖ является сравнительно простым и доступным методом. Более того, все чаще встречаются предложения о включении измерения ТЭЖ в стандартный протокол проведения ЭхоКГ [6].

До настоящего времени не существует единого мнения относительно диагностической ценности оценки эпикардального ожирения. Ряд авторов считает диагностически значимой толщину эпикардального жира не менее 5 мм для лиц моложе 45 лет, не менее 6 мм для лиц от 45 до 55 лет, не менее 7 мм для лиц старше 55 лет [7]. Однако существуют и другие классификации [8]. В доступной литературе имеются ограниченные сведения о связи эпикардального ожирения с постинфарктным ремоделированием миокарда с позиций диагностики и прогноза.

Цель исследования. Изучение связи толщины эпикардального жира со структурно-функциональными параметрами сердца у пациентов с инфарктом миокарда, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству.

Материалы и методы. Обследовано 94 пациента через 6 нед. после перенесенного инфаркта миокарда с последующим стентированием коронарных артерий *ad hoc*. Средний возраст пациентов составил $56,0 \pm 9,4$ года. Среди обследованных преобладали мужчины ($n=66$ (70,2 %)). Контрольную группу составили 27 добровольцев, не имеющих соматических заболеваний (средний возраст $50,8 \pm 11,3$ года).

В исследование не включались пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости; с острыми и обострениями хронических заболеваний; с ХОБЛ; пациенты старше 75 лет.

Диагностические манипуляции проводились в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. У всех 94 пациентов и 27 здоровых лиц было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Больные находились на стандартной терапии после перенесенного инфаркта миокарда согласно европейским рекомендациям по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (2017) и без подъема сегмента ST (2015). Все пациенты получали терапию бета-блокаторами, ацетилсалициловой кислотой, статинами и ингибиторами АПФ. В качестве второго антиагрегантного препарата 63,8 % пациентов ($n=60$) принимали клопидогрель, 21,2 % ($n=20$) – тикагрелор, 14,9 % ($n=14$) – прасугрель. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов были назначены 14,9 % ($n=14$) пациентов, диуретики – 10,6 % ($n=10$).

Артериальная гипертензия установлена у 79,8 % больных ($n=75$), сахарный диабет 2 типа (в стадии компенсации) – у 13,8 % ($n=13$). Хроническая сердечная недостаточность 3 ФК выявлена у 11 % пациентов, 2 ФК – у 29 %, 1 ФК – у 60 %. При этом ни один из пациентов не имел более 3 баллов по ШОКС. Избыточная масса тела выявлена у 42,5 % пациентов ($n=40$), ожирение I степени – у 34 % ($n=32$). Нормальную массу тела имели 22 пациента (23,5 %).

Структурно-функциональное исследование сердца производилось с помощью стресс-эхокардиографии. Перед нагрузочным тестом всем пациентам проводилась стандартная трансторакальная эхокардиография с определением основных структурно-функциональных параметров согласно национальным рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца (2012). Нагрузочный тест выполнялся на тредмиле по протоколу Брюса с целевой частотой сердечных сокращений (ЧСС) 75 % от максимальной. Данная цель была выбрана заранее, поскольку все пациенты во время исследования находились на β -блокаторах и достижение субмаксимальной ЧСС в виде 85 % и более у части пациентов было бы невозможным. По достиже-

нии целевых значений ЧСС всем пациентам проводилось повторное эхокардиографическое исследование.

Эпикардальный жир определялся как эхонегативное пространство между стенкой миокарда и висцеральным листком перикарда, визуализировался за свободной стенкой правого желудочка в В-режиме с использованием парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка (ЛЖ) в конце систолы.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы STATISTICA 10. Рассчитывалось M – среднее арифметическое и SD – стандартное отклонение. Использовался критерий t Стьюдента (для связанных и несвязанных переменных при нормальном распределении параметров), критерий Mann–Whitney (при распределении, отличном от нормального). Для сравнения связанных выборок при ненормальном рас-

пределении использовался критерий знаков (Sign test). Выполнялся корреляционный однофакторный анализ (ранговая корреляция Спирмена).

Результаты и обсуждение. Ввиду отсутствия общепринятых градаций выраженности эпикардального ожирения как параметра, связанного с миокардиальной дисфункцией, нами обследовано 27 здоровых добровольцев. Среднее значение ТЭЖ среди здоровых лиц составило $3,54 \pm 1,35$ мм, что и было принято за пороговый уровень.

Исходя из этого все пациенты с перенесенным инфарктом миокарда были разделены на две группы: 1-ю группу составили больные с ТЭЖ менее 3,5 мм ($n=37$), 2-ю группу – более 3,5 мм ($n=57$). Сравнительная характеристика частоты встречаемости факторов риска у пациентов с различной ТЭЖ представлена в табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Сопоставление факторов риска и ТЭЖ у пациентов с инфарктом миокарда ($M \pm SD$)

Risk factors and EATT in patients with myocardial infarction ($M \pm SD$)

Показатель Parameter	ТЭЖ < 3,5 мм ($n=37$) EATT < 3,5 mm ($n=37$)	ТЭЖ > 3,5 мм ($n=57$) EATT > 3,5 mm ($n=57$)
Исходная ЧСС, уд./мин Initial heart rate, bpm	$62,4 \pm 3,4$	$63,5 \pm 5,3$
Возраст, лет Age, years	$56,7 \pm 8,6$	$55,6 \pm 10,0$
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	$26,3 \pm 5,1$	$29,4 \pm 2,8^*$
Вес, кг Weight, kg	$76,8 \pm 12,6$	$85,8 \pm 13,3^*$
Рост, см Height, cm	$170,3 \pm 8,2$	$170,6 \pm 9,3$
Окружность талии, см Waist circumference, cm	$95,4 \pm 11,2$	$103,3 \pm 11,4^*$
Окружность бедер, см Hip circumference, cm	$100,1 \pm 16,6$	$108,3 \pm 12,3^*$
Курение, % Smoking, %	28	37
Q-инфаркт, % Q-wave MI, %	67	59
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	$5,3 \pm 1,8$	$5,5 \pm 1,2$

Примечание. * – статистически значимые различия между группами ($p \leq 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared with the control group ($p \leq 0.05$).

При оценке выраженности и частоты встречаемости сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска выявлено их преобладание у пациентов с ТЭЖ более 3,5 мм.

Однофакторный корреляционный анализ позволил установить достоверную корреляционную связь ТЭЖ с ИМТ ($r=0,60$), окружностью талии ($r=0,56$) и окружностью бедер ($r=0,50$).

В ходе исследования не выявлено достоверной связи между ТЭЖ и уровнем общего холестерина крови. В литературе имеются противоречивые данные относительно взаимосвязи между уровнем липопротеинов крови и эпикардальным ожирением. В ряде работ продемон-

стрирована достоверная взаимосвязь между выраженностью ЭЖ и концентрацией ХС-ЛПНП [9, 10]. Наши данные согласуются с результатами исследований, которые выявили отсутствие достоверных различий по ОХС, ЛПНП, ЛПВП у пациентов с разной толщиной ЭЖ [11].

С целью оценки структурно-функциональных параметров ремоделированного миокарда и его реакции на физическую нагрузку пациентам был проведен стресс-эхоТест. В ходе первичного эхокардиографического обследования (табл. 2) у 8 пациентов были выявлены противопоказания к проведению стресс-теста, вследствие чего они были исключены из дальнейшего исследования.

Таблица 2

Table 2

Сравнительная оценка структурно-функциональных параметров сердца у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в зависимости от ТЭЖ ($M \pm SD$)

Comparative assessment of structural and functional heart parameters in patients with previous myocardial infarction depending on EATT ($M \pm SD$)

Показатель Parameter	ТЭЖ < 3,5 мм (n=34) EATT < 3,5 mm (n=34)	ТЭЖ > 3,5 мм (n=52) EATT > 3,5 mm (n=52)	p
ФВ ЛЖ, % LV EF, %	56,8±6,2	51,4±7,7	0,01*
КДР ЛЖ, мм LV EDD, mm	52,5±3,1	53,8±4,2	0,3
ИОЛП, мл/м ² LAVI, ml/m ²	27,3±7,1	33,0±9,5	0,02*
ФУ, % SF, %	31,7±4,2	29,0±5,1	0,04*
Индекс локальной сократимости до нагрузки Contractility index	1,3±0,3	1,5±0,3	0,13
Е/А	1,05±0,39	0,96±0,44	0,16
Е, см/с E, cm/s	76,0±21,5	65,6±14,8	0,15
DT, мс DT, ms	185,8±25,5	185,8±28,5	0,96
Е/е'	8,77±4,49	8,2±2,3	0,75
IVRT, мс IVRT, ms	81,4±29,2	86,4±16,9	0,04*
МЖП, мм IVS, mm	10,8±0,9	11,1±1,4	0,4

Показатель Parameter	ТЭЖ<3,5 мм (n=34) ЕАТТ<3,5 мм (n=34)	ТЭЖ>3,5 мм (n=52) ЕАТТ>3,5 мм (n=52)	Р
ЗСЛЖ, мм LV PW, mm	10,9±1,1	11,3±1,1	0,2
ММЛЖ, г LV MM, g	189,4±30,9	216,3±54,8	0,04*
ИММЛЖ, г/м ² LV MMI, g/m ²	101,2±19,6	117,7±40,8	0,07
ОТС RWT	0,41±0,04	0,42±0,04	0,5

Примечание. Здесь и далее: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ФУ – фракция укорочения, Е/А – отношение максимальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения к максимальной скорости кровотока позднего наполнения ЛЖ, Е – максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, Е/е⁰ – давление наполнения ЛЖ, IVRT – время изоволюметрического расслабления ЛЖ, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ОТС – относительная толщина стенки ЛЖ.

* – статистически значимые различия между группами ($p \leq 0,05$).

Note. Hereinafter, LV EF – left ventricular ejection fraction, LV ECD – left ventricular end-diastolic dimension, LAVI – left atrial volume index, SF – shortening fraction, E/A – ratio of the maximum blood flow velocity of early diastolic filling to the maximum blood flow velocity of left ventricular late filling, E – the maximum blood flow velocity of left ventricular early diastolic filling, DT – the time of deceleration of blood flow of left ventricular early diastolic filling, E/e⁰ – left ventricular filling pressure, IVRT – the time of isovolumetric left ventricular relaxation, LV MMI – left ventricular myocardial mass index, IVS – interventricular septum, LV PV – left ventricular posterior wall, LV MM – left ventricular myocardial mass, RWT – relative left ventricular wall thickness.

* – the differences are significant compared with the control group ($p \leq 0,05$).

При оценке систолической функции ЛЖ у пациентов с различной ТЭЖ выявлены достоверно более низкие показатели фракции выброса и фракции укорочения у пациентов с ТЭЖ более 3,5 мм.

Оценка связи диастолической функции с ТЭЖ показала, что пациенты с ТЭЖ более 3,5 мм имели более длительное время изоволюметрического расслабления ЛЖ ($p < 0,05$). Учитывая отсутствие различий в исходной ЧСС как одном из наиболее значимых факторов, влияющих на IVRT, можно предположить наличие связи между нарушениями процессов расслабления ЛЖ и выраженностью эпикардиального жира, что находит подтверждение в результатах некоторых исследований [12, 13]. Рядом автором выявлена слабая положительная корреляционная связь между ТЭЖ и давлением наполнения ЛЖ (Е/е⁰) [14, 15], однако в рамках нашего исследования статистически значимой взаимосвязи не обнаружено.

Оценка реакции миокарда на стандартную физическую нагрузку у здоровых добровольцев показала отсутствие статистически значимых различий показателей ФВ (63,5 vs 65,0 %, $p > 0,05$) и КДР (49,37±2,98 vs 49,93±1,78 мм, $p > 0,05$) с некоторой тенденцией к увеличению постнагрузочной ФВ, что согласуется с данными литературы [16].

Оценка реакции миокарда на стандартную физическую нагрузку у пациентов с постинфарктным ремоделированием миокарда с учетом выраженности эпикардиального ожирения представлена в табл. 3.

У пациентов с толщиной эпикардиального жира более 3,5 мм по сравнению с пациентами с ТЭЖ менее 3,5 мм установлено статистически значимое увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка (55,9±4,2 vs 53,0±3,2 мм, $p = 0,01$). К особенностям изменения линейно-объемных параметров сердца в ответ на физическую нагрузку у пациентов с ТЭЖ более 3,5 мм можно отнести

постнагрузочное увеличение КДР с 53,8 до 55,9 мм ($p < 0,05$). Увеличение КДР в ответ на субмаксимальную физическую нагрузку может свидетельствовать о наличии нарушений

процессов сокращения и расслабления контрактильного аппарата. В литературе показана связь между КДР ЛЖ и выраженностью эпикардиального ожирения [17].

Таблица 3
Table 3

Изменение структурно-функциональных параметров сердца в ответ на физическую нагрузку у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от ТЭЖ (M±SD)
Changes in the structural and functional heart parameters due to physical activity in patients with myocardial infarction depending on EATT (M±SD)

Параметр Parameter	ТЭЖ < 3,5 мм (n=34) EATT < 3,5 мм (n=34)		ТЭЖ > 3,5 мм (n=52) EATT > 3,5 мм (n=52)	
	До нагрузки Before exercise	После нагрузки After exercise	До нагрузки Before exercise	После нагрузки After exercise
ФВ ЛЖ, % LV EF, %	56,8±6,2*	55,0±6,1	51,4±7,7*	49,6±8,7
КДР, мм EDD, mm	52,5±3,1	53,0±3,2*	53,8±4,2#	55,9±4,2*.#
ИЛС Contractility index	1,3±0,3	1,3±0,3	1,5±0,3	1,5±0,3
E/A	1,05±0,39	1,09±0,41	0,96±0,44	0,94±0,37
E/e'	8,77±4,49	8,85±4,23	8,23±2,29	9,19±2,92
DT, мс DT, ms	185,8±25,5	180,5±29,5	185,8±28,5	178,6±26,5
IVRT, мс IVRT, ms	81,4±29,2	80,0±25,16	86,4±16,9	79,01±15,2

Примечание. * – статистически значимые различия между группами с разными значениями ТЭЖ ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия между показателями до и после физической нагрузки ($p < 0,05$); ИЛС – индекс локальной сократимости.

Note. *.# – the differences are significant compared with the control group ($p < 0.05$).

В ходе исследования выявлено достоверно большее увеличение постнагрузочного давления наполнения левого желудочка (E/e') у пациентов с толщиной эпикардиального жира более 3,5 мм по сравнению с пациентами с ТЭЖ менее 3,5 мм. Данный факт косвенно может свидетельствовать о скрытой диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ТЭЖ более 3,5 мм.

При оценке линейно-объемных параметров ремоделированного миокарда с различной толщиной эпикардиального жира было установлено увеличение индексированного объема левого предсердия (ИОЛП) у пациентов с ТЭЖ более 3,5 мм по сравнению с пациентами

с ТЭЖ менее 3,5 мм, что совпадает с данными литературы [14]. Наши данные согласуются также с результатами исследования F. Moosadani et al. [11], которые выявили достоверно меньшую ФВ у пациентов с толщиной эпикардиального жира более 5 мм.

Таким образом, актуальным остается определение диагностического и прогностического значения эпикардиального ожирения при кардиальной патологии, особенно у пациентов с ишемическим ремоделированием миокарда. Проведенное исследование выявило наличие взаимосвязи между выраженностью эпикардиального жира и структурно-функциональным состоянием миокарда. Тестирование

с использованием стандартной физической нагрузки является дополнительным методом диагностики функционального ремоделирования миокарда у пациентов с эпикардиальным ожирением. Представляется перспективным дальнейшее изучение механизмов, обуславливающих различия в реакции миокарда с различной степенью выраженности эпикардиального жира на физическую нагрузку.

Выводы:

1. Толщина эпикардиального жира более 3,5 мм у пациентов, стентированных по по-

воду инфаркта миокарда, ассоциирована с более высокими значениями конечно-диастолического размера ЛЖ, индексированного объема левого предсердия и массы миокарда ЛЖ на фоне более низких значений фракции выброса и фракции укорочения ЛЖ.

2. Наличие эпикардиального жира более 3,5 мм у пациентов с постинфарктным ремоделированием миокарда сопровождается постнагрузочным увеличением конечно-диастолического размера ЛЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Corradi D., Maestri R., Callegari S.* The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovascular Pathology*. 2004; 13 (6): 313–316.
2. *Payne G.A., Kohr M.C., Tune J.D.* Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease. *British Journal of Pharmacology*. 2012; 165 (3): 659–669. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01370.x.
3. *Eroglu S., Sade L.E., Yildiri A.* Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19 (3): 211–217.
4. *Xu Y., Cheng X., Hong K.* How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. *Coronary Artery Disease*. 2012; 23: 227–233.
5. *Flüchter S., Haghi D., Dinter D., Heberlein W., Kühl H.P., Neff W., Sueselbeck T., Borggreffe M., Papavassiliu T.* Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15 (4): 870–878. DOI: 10.1038/oby.2007.591.
6. *Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г.* Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 4 (132): 89–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-89-96>.
7. *Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г.* Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2017; (4): 81–87. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-81-87>.
8. *Iacobellis G., Willens H.J.* Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22 (12): 1311–1319. DOI: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
9. *Dönmez Y., Bulut A.* Epicardial fat thickness is significantly increased and related to LDL cholesterol level in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Ultrasound*. 2019; 22: 309–314. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40477-019-00368-3>.
10. *Calabuig A., Barbaa J., Guembe M.R., Díez J., Berjónb J., Martínez-Vilab E., Irimiab P., Toledo E.* Epicardial Adipose Tissue in the General Middle-aged Population and Its Association With Metabolic Syndrome. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2017; 70, Iss. 4: 254–260.
11. *Mookadam F., Goel R., Alharthi M.S., Jiamsripong P., Cha S.* Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views*. 2010; 11 (3): 103–108. DOI: 10.4103/1995-705X.76801.
12. *Nerlekar N., Muthalaly R.G., Wong N., Thakur U., Wong D.T.L., Brown A.J., Marwick T.H.* Association of Volumetric Epicardial Adipose Tissue Quantification and Cardiac Structure and Function. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (23): e009975. DOI: 10.1161/JAHA.118.009975.
13. *Cavalcante J.L., Tamarappoo B.K., Hachamovitch R., Kwon D.H., Alraies M.C., Halliburton S., Schoenhagen P., Deo D., Berman D.S., Marwick T.H.* Association of epicardial fat, hypertension, subclinical

- coronary artery disease, and metabolic syndrome with left ventricular diastolic dysfunction. *American Journal of Cardiology*. 2012; 110 (12): 1793–1798. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.045>.
14. *Fernando R.R., Sayegh B., Syed M.A., Wilber D., Singh S., Teme T., Rabbat M.* Epicardial adipose tissue volume by cardiac magnetic resonance imaging predicts abnormal myocardial relaxation in patients with atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2015; 17, Supp. 1: 352. DOI: 10.1186/1532-429X-17-S1-P352.
15. *Konishi M., Sugiyama S., Sugamura K., Nozaki T., Matsubara J., Akiyama E., Utsunomiya D., Matsuzawa Y., Yamashita Y., Kimura K., Umemura S., Ogawa H.* Accumulation of pericardial fat correlates with left ventricular diastolic dysfunction in patients with normal ejection fraction. *J. Cardiol.* 2012; 59: 344–351.
16. *Battler A., Slutsky R., Pfisterer M., Ashburn W., Floelicher V.* Left Ventricular Ejection Fraction Changes during Recovery from Treadmill Exercise: A Preliminary Report of a New Method for Detecting Coronary Artery Disease. *Clin. Cardiol.* 1980; 3: 14–18.
17. *Doesch C., Haghi D., Suselbeck T., Schoenberg S.O., Borggreffe M., Papavassiliu T.* Impact of functional, morphological and clinical parameters on epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Circ. J.* 2012; 76 (10): 2426–2434. DOI: 10.1253/circj.cj-12-0301.

Поступила в редакцию 14.03.2021; принята 06.04.2021.

Авторский коллектив

Воробьев Андрей Михайлович – аспирант, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; врач-кардиолог, ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». 432057, Россия, г. Ульяновск, ул. Оренбургская, 27; e-mail: vrb73@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-4780>.

Рузов Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, 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>.

Халаф Хассан – кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики, ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Кузнецова, 26; e-mail: cagkaf@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2113-7343>.

Егоров Евгений Игоревич – студент, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: cagkaf@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7060-792X>.

Образец цитирования

Воробьев А.М., Рузов В.И., Халаф Х., Егоров Е.И. Связь эпикардального ожирения со структурно-функциональными параметрами постинфарктного миокарда у пациентов с коронарным стентированием. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021; 2: 6–15. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-6-15.

CORRELATION BETWEEN EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF POST-INFARCTION MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CORONARY STENTING

A.M. Vorob'ev^{1, 2}, V.I. Ruzov¹, Kh. Khalaf³, E.I. Egorov¹

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk Central City Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

³ Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans, Ulyanovsk, Russia

Available literature contains limited data on the correlation between epicardial adipose tissue and post-infarction myocardial remodeling with regard to diagnosis and prognosis.

Objective. The aim of the paper is to study the correlation between epicardial adipose tissue thickness and structural and functional heart parameters in patients with myocardial infarction and percutaneous coronary intervention.

Materials and Methods. The study involved 94 patients with myocardial infarction and subsequent ad-hoc percutaneous coronary intervention. All the patients underwent stress echocardiography 6 weeks after coronary stenting. Student's *t*-test, Mann-Whitney *U*-test, and sign test were used for statistical data processing.

Results. The authors revealed significant differences in the parameters of the ejection fraction and the shortening fraction while assessing the systolic function of the left ventricle (LV). Patients whose epicardial adipose tissue thickness (EATT) was more than 3.5 mm demonstrated lower parameters.

Assessment of the correlation between diastolic function and EATT showed that patients with EATT (>3.5 mm) had a longer time of LV isovolumetric relaxation ($p < 0.05$). Myocardium response to the stress test showed a statistically significant increase in the LV end-diastolic dimension in patients with EATT > 3.5 mm compared with those with EATT < 3.5 mm (55.9 ± 4.2 vs 53.0 ± 3.2 mm, $p = 0.01$). After physical activity patients with EATT > 3.5 mm demonstrated an increase in the end-diastolic LV dimension from 53.8 to 55.9 mm ($p < 0.05$).

Conclusion. Epicardial adipose tissue thickness (>3.5 mm) in patients with percutaneous coronary intervention is associated with higher values of LV end-diastolic dimension, indexed left atrial volume and LV myocardial mass associated with lower values of LV ejection fraction and shortening fraction.

Epicardial adipose tissue (>3.5 mm) in patients with post-infarction myocardial remodeling is associated with post-load increase in the LV end-diastolic dimension.

Keywords: epicardial adipose tissue, post-infarction remodeling, myocardial dysfunction, stress testing.

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

References

1. Corradi D., Maestri R., Callegari S. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovascular Pathology*. 2004; 13 (6):313–316.
2. Payne G.A., Kohr M.C., Tune J.D. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease. *British Journal of Pharmacology*. 2012; 165 (3): 659–669. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01370.x.
3. Eroglu S., Sade L.E., Yildiri A. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19 (3): 211–217.
4. Xu Y., Cheng X., Hong K. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. *Coronary Artery Disease*. 2012; 23: 227–233.
5. Flüchter S., Haghi D., Dinter D., Heberlein W., Kühl H.P., Neff W., Sueselbeck T., Borggreffe M., Papavassiliu T. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15 (4): 870–878. DOI: 10.1038/oby.2007.591.
6. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Metody otsenki vistseral'nogo ozhireniya v klinicheskoy praktike [Clinical methods for assessing visceral obesity]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2016; 4 (132): 89–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-89-96> (in Russian).
7. Kuznetsova T.Yu., Chumakova G.A., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Rol' kolichestvennoy ekhokardiograficheskoy otsenki epikardial'noy zhirovoy tkani u patsientov s ozhireniem v klinicheskoy praktike [Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue in obesity]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2017; (4): 81–87. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-81-87> (in Russian).
8. Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22 (12): 1311–1319. DOI: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
9. Dönmez Y., Bulut A. Epicardial fat thickness is significantly increased and related to LDL cholesterol level in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Ultrasound*. 2019; 22: 309–314. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40477-019-00368-3>.
10. Calabuig A., Barba J., Guembes M.R., Díez J., Berjónb J., Martínez-Vilab E., Irimiab P., Toledo E. Epicardial Adipose Tissue in the General Middle-aged Population and Its Association With Metabolic Syndrome. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2017; 70, Iss. 4: 254–260.
11. Mookadam F., Goel R., Alharthi M.S., Jiamsripong P., Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views*. 2010; 11 (3): 103–108. DOI: 10.4103/1995-705X.76801.

12. Nerlekar N., Muthalaly R.G., Wong N., Thakur U., Wong D.T.L., Brown A.J., Marwick T.H. Association of Volumetric Epicardial Adipose Tissue Quantification and Cardiac Structure and Function. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (23): e009975. DOI: 10.1161/JAHA.118.009975.
13. Cavalcante J.L., Tamarappoo B.K., Hachamovitch R., Kwon D.H., Alraies M.C., Halliburton S., Schoenhagen P., Dey D., Berman D.S., Marwick T.H. Association of epicardial fat, hypertension, subclinical coronary artery disease, and metabolic syndrome with left ventricular diastolic dysfunction. *American Journal of Cardiology.* 2012; 110 (12): 1793–1798. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.045>.
14. Fernando R.R., Sayegh B., Syed M.A., Wilber D., Singh S., Teme T., Rabbat M. Epicardial adipose tissue volume by cardiac magnetic resonance imaging predicts abnormal myocardial relaxation in patients with atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2015; 17, Suppl. 1: 352. DOI: 10.1186/1532-429X-17-S1-P352.
15. Konishi M., Sugiyama S., Sugamura K., Nozaki T., Matsubara J., Akiyama E., Utsunomiya D., Matsuzawa Y., Yamashita Y., Kimura K., Umemura S., Ogawa H. Accumulation of pericardial fat correlates with left ventricular diastolic dysfunction in patients with normal ejection fraction. *J. Cardiol.* 2012; 59: 344–351.
16. Battler A., Slutsky R., Pfisterer M., Ashburn W., Floelicher V. Left Ventricular Ejection Fraction Changes during Recovery from Treadmill Exercise: A Preliminary Report of a New Method for Detecting Coronary Artery Disease. *Clin. Cardiol.* 1980; 3: 14–18.
17. Doesch C., Haghi D., Suselbeck T., Schoenberg S.O., Borggrefe M., Papavassiliu T. Impact of functional, morphological and clinical parameters on epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Circ. J.* 2012; 76 (10): 2426–2434. DOI: 10.1253/circj.cj-12-0301.

Received 14 March 2021; accepted 06 April 2021.

Information about the authors

Vorob'ev Andrey Mikhaylovich, Postgraduate Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; Cardiologist, Ulyanovsk Central City Clinical Hospital. 432057, Russia, Ulyanovsk, ul. Orenburgskaya St., 27; e-mail: vrb73@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-4780>.

Ruzov Viktor Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, 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>.

Khalaf Khassan, Candidate of Sciences (Medicine), Physician of Functional Diagnostics, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans. 432017, Russia, Ulyanovsk, Kuznetsova St., 26; e-mail: cagkaf@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2113-7343>.

Egorov Evgeniy Igorevich, Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: cagkaf@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7060-792X>.

For citation

Vorob'ev A.M., Ruzov V.I., Khalaf Kh., Egorov E.I. Svyaz' epikardial'nogo ozhireniya so strukturno-funktsional'nymi parametrami postinfarkt'nogo miokarda u patsientov s koronarnym stentirovaniem [Correlation between epicardial adipose tissue and structural and functional parameters of post-infarction myocardium in patients with coronary stenting]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2021; 2: 6–15. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-6-15 (in Russian).

УДК 612.015.39-633.88

DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-16-24

КОРРИГИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА НА СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРЕ

К.А. Черепанова

БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
г. Ханты-Мансийск, Россия

Цель. Провести анализ коррекции показателей системы ПОЛ – АОС и углеводно-липидного обмена антиоксидантом растительного происхождения «Дигидрокверцетин Байкальский» у жителей г. Ханты-Мансийск, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. В исследование включены 132 взрослых жителя г. Ханты-Мансийск, в т.ч. 78 чел. с сахарным диабетом 2 типа и 54 условно здоровых добровольца. У обследуемых лиц изучены показатели про- и антиоксидантной активности в образцах крови: продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояние антиоксидантной системы (АОС), коэффициент окислительного стресса. Группа больных сахарным диабетом 2 типа (48 чел.) на фоне стандартной сахароснижающей терапии в течение 12 нед. принимала после еды по 1 капсуле (60 мг) в день антиоксиданта «Дигидрокверцетин Байкальский». Полученные результаты статистически обработаны с использованием пакета программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel.

Результаты. Установлено, что прием дигидрокверцетина в течение 12 нед. способствовал достоверному снижению содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ и повышению активности АОС, что свидетельствует об антиоксидантном действии данного биофлавоноида. Отмечена положительная тенденция к снижению показателей углеводно-липидного профиля.

Выводы. Полученные данные указывают на антиокислительные свойства дигидрокверцетина у лиц, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: северный регион, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, углеводно-липидный обмен, дигидрокверцетин.

Введение. Сахарный диабет (СД) – хорошо известная гетерогенная группа метаболических нарушений, вызываемых как нарушением действия инсулина, так и снижением его выработки. Растущая распространенность диабета в России и во всем мире стала предметом серьезной глобальной озабоченности [1, 2].

Стойкая гипергликемия при СД вызывает образование активных форм кислорода (АФК), являющихся существенным фактором риска развития макро- и микрососудистых осложнений при СД [3]. Известно, что наряду с гиперпродукцией АФК происходит снижение активности антиоксидантных ферментов, вызывающее эндотелиальную дисфункцию и инсулинорезистентность [4, 5].

Одним из способов предотвращения активации процессов перекисного окисления ли-

пидов (ПОЛ) является применение антиоксидантов, способных тормозить процесс свободнорадикального окисления [6–8]. Дигидрокверцетин (ДГК) – биофлавоноид, полученный из древесины лиственницы сибирской и даурской, обладающий широким спектром действия, в т.ч. имеющий высокую антирадикальную активность [9–11]. Доказаны антиоксидантные, капилляропротекторные, гепатопротекторные, гиполипидемические и диуретические свойства ДГК.

Материалы и методы. Обследовано 132 взрослых некоренных жителя г. Ханты-Мансийск, в т.ч. 78 чел., страдающих СД 2 типа (основная группа), и 54 здоровых добровольца (контрольная группа). В образцах их крови исследовались показатели про- и антиоксидантной активности. Проводилось, в частно-

сти, определение содержания продуктов ПОЛ: гидроперекиси липидов (ГПл) с помощью тест-наборов фирмы VCM Diagnostics (Германия), тиобарбитуровой кислоты активных продуктов (ТБК-АП) с помощью тест-наборов фирмы «АГАТ» (Россия); изучалось состояние антиоксидантной системы (АОС): определялись общая антиоксидантная активность (ОАА) и тиоловый статус (ТС) с использованием коммерческих наборов фирм Cayman Chemical, Immundiagnostik AG (Германия). Коэффициент окислительного стресса (КОС) рассчитывался по формуле $КОС = ГПл \times ТБК-АП / ОАА \times ТС$.

Концентрация витамина Е определялась флуорометрическим методом с использованием биохимического анализатора «Флюорат 02 – АБЛФ» фирмы «Люмекс» (Россия); концентрация витамина С – с использованием тест-наборов фирмы Immundiagnostik AG (Германия) на анализаторе фирмы Personal Lab (Италия).

Методом случайной выборки из числа лиц, страдающих СД 2 типа (78 чел.), была выделена группа из 48 чел., которые фоне стандартной сахароснижающей терапии в течение 12 нед. принимали препарат «Дигидрохверцетин Байкальский» (свидетельство государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.002700.06.17; ТУ 10.89.19-001-168222879-2017, фирма-производитель ООО «КАХОР-ПРОДУКТ», Россия) по 1 капсуле (60 мг) в день после еды.

Полученный цифровой материал статистически обрабатывался с использованием пакета программ Statistica 10.0 и MS Excel 2013. Вычислялись среднее арифметическое (M) и среднеквадратичное отклонение (σ). Достоверными считались различия изучаемых параметров при значениях $p < 0,05$ с применением критерия Фишера–Стьюдента.

Настоящее исследование проводилось с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и Директивах Европейского сообщества (8/609ЕС). От всех обследуемых получено информированное добровольное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (протокол № 125 от 06.10.2017).

Результаты и обсуждение. При оценке состояния процессов ПОЛ до коррекции био-

антиоксидантом дигидрохверцетином было установлено, что у всех обследуемых лиц с СД ($n=78$) средние значения содержания ГПл существенно превышали физиологически оптимальные значения. Кроме того, показатели ГПл у лиц основной группы достоверно отличались от таковых у лиц контрольной группы ($p < 0,001$). Аналогичная картина наблюдалась при оценке концентрации вторичных продуктов ПОЛ – ТБК-АП.

Средние значения показателей активности АОС у представителей обеих групп были ниже физиологической нормы. При этом статистически значимые отличия от нормальных значений наблюдались в группе с СД 2 типа (ОАА – $p < 0,001$; ТС – $p = 0,04$).

Значения концентрации витаминов-антиоксидантов Е и С у всех обследуемых лиц основной и контрольной групп находились в пределах физиологической нормы, но оказались достоверно ниже у больных СД 2 типа ($p = 0,03$ и $p = 0,001$ соответственно).

Коэффициент окислительного стресса превышал допустимые физиологические значения в обеих группах: среди лиц с СД 2 типа – в 8 раз, в группе контроля – в 1,3 раза. При этом наблюдалось достоверное различие между группами ($p < 0,001$).

В табл. 1 представлено распределение лиц основной и контрольной групп по степени изменения показателей ПОЛ и АОС до коррекции дигидрохверцетином.

В результате исследования установлено, что прием ДГК в течение 12 нед. способствовал достоверному снижению содержания как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ, что является свидетельством антиоксидантного действия данного препарата (табл. 2).

Наиболее мощный окислитель, образующийся в биологических системах, – гидроксильный радикал. Он способен атаковать любую биологическую молекулу. Стадия инициации перекисного окисления липидов наступает, когда гидроксильные радикалы атакуют полиненасыщенные жирные кислоты, вызывая свободнорадикальное окисление полиненасыщенных жирных кислот в биологических системах.

Известно, что первичные продукты ПОЛ неустойчивы, их распад приводит к появле-

нию разнообразных вторичных и конечных продуктов ПОЛ, представляющих собой высокотоксичные соединения, которые оказывают повреждающее действие на мембраны и клеточные структуры [12, 13].

Результаты исследования состояния АОС показали увеличение ОАА в 1,7 раза ($p < 0,001$) и повышение ТС почти в 1,1 раза ($p = 0,04$) после приема биофлавоноида дигидрокверцетина в течение 12 нед. (табл. 2).

Общая антиоксидантная активность является одним из ключевых параметров, определяющим буферную ёмкость системы антиоксидантной защиты. Показано, что у лиц, страдающих СД 2 типа, снижение ОАА связано с ингибированием экспрессии супероксиддисмутазы [14]. В нашем исследовании показатель ОАА был также достоверно ($p < 0,001$) выше в группе без СД по сравнению с группой больных СД до приема ДГК (табл. 2).

Таблица 1

Table 1

Распределение обследованных лиц по степени изменения показателей ПОЛ – АОС, абс./%

Distribution of the trial subjects according to the changes in the LPO – AOS system, abs./%

Показатель Parameter	В пределах физиологически оптимальных значений Physiologically optimal values		Ниже оптимальных величин Below optimal values		Выше оптимальных величин Above optimal values	
	СД Patients with diabetes mellitus (n=78)	без СД Patients without diabetes mellitus (n=54)	СД Patients with diabetes mellitus (n=78)	без СД Patients without diabetes mellitus (n=54)	СД Patients with diabetes mellitus (n=78)	без СД Patients without diabetes mellitus (n=54)
ГПл HPs	-	9/17	-	-	78/100	45/83
ТБК-АП ТВА-АР		47/87,0			78/100	7/13,0
ОАА, ммоль/л TAS, mmol/l	-	48/88,9	78/100	6/11,1	-	-
ТС, ммоль/л TS, mmol/l	8/10,3	45/83,3	70/89,7	9/16,7	-	-
КОС, у.е. OSC, RU	-	26/48,1	-	-	78/100	28/51,9
Вит. Е, мг/мл Vitamine E, mg/ml	14/17,9	43/79,6	64/82,1	11/20,4	-	-
Вит. С, мг/мл Vitamine C, mg/ml	15/19,2	45/83,3	63/80,8	9/16,7	-	-

Особое место в АОС отведено глутатионферментному автономному объединению, включающему в себя глутатион, глутатионпероксидазу, глутатион-S-трансферазу, глутатионредуктазу [15]. Глутатионпероксидаза содержит в своем составе селен (Se) и непосредственно участвует в инактивации липидных гидроперекисных соединений. Кроме того, для сохранения активности глутатионперок-

сидазы вместе с Se необходимы витамины С, Е и глутатион [16, 17].

В нашем исследовании после приема ДГК наиболее значительно изменился коэффициент окислительного стресса, среднее значение которого снизилось в 2,8 раза ($p < 0,001$). Однако физиологически оптимальные значения КОС достигнуты не были (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Влияние антиоксиданта дигидрокверцетина на состояние окислительного метаболизма у пациентов с СД 2 типа, проживающих в г. Ханты-Мансийск

Impact of dihydroquercetin on oxidative metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus living in Khanty-Mansiysk

Показатель Parameter	Физиологически оптимальные величины Physiologically optimal values	Пациенты без СД 2 типа (n=54) Patients without type 2 diabetes mellitus (n=54)	Пациенты с СД 2 типа (n=48) Patients with type 2 diabetes mellitus (n=48)		P
			до приема ДГК before dihydroquercetin intake	после приема ДГК after dihydroquercetin intake	
ГПл HPs	225–450	468,6±21,2	562,4±22,1	473,6±15,6	*p=0,002, **p=0,001
ТБК-АП ТВА-АР	2,2–4,8	2,5±2,18	5,1±2,14	4,3±2,15	*p<0,001, **p<0,001
ОАА, ммоль/л TAS, mmol/l	0,5–2,0	0,88±0,06	0,43±0,03	0,76±0,04	*p<0,001, **p<0,001
ТС, ммоль/л TS, mmol/l	430–660	428,5±19,4	378,2±9,9	405,9±9,73	*p=0,02, **p=0,04
КОС, у.е. OSC, RU	1,6–2,3	3,1±0,34	17,9±2,4	6,5±1,7	*p<0,001, **p<0,001
Вит. Е, мг/мл Vitamine E, mg/ml	5–18,0	4,8±0,21	4,3±0,26	4,6±0,19	*p=0,137, **p=0,353
Вит. С, мг/мл Vitamine C, mg/ml	4–15,0	5,9±0,46	4,1±0,32	4,5±0,27	*p<0,001, **p=0,341

Примечание. *p – достоверность различий между контрольной группой и основной группой до приема ДГК; **p – достоверность различий между основной группой до приема ДГК и основной группой после приема ДГК.

Note. *p – significance of differences between the control and main groups before dihydroquercetin intake; **p – significance of differences between the main group before dihydroquercetin intake and the main group after dihydroquercetin intake.

Кроме того, отмечено незначительное повышение в крови концентраций витаминов-антиоксидантов Е и С, однако достоверных различий выявлено не было (табл. 2).

Доказано, что антиоксиданты истощают АФК, препятствуя их функционированию [18, 19]. Действие эндогенных антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, происходит совместно с экзогенными веществами (витамины А, С, Е, β-каротин, флавоноиды, селен, цинк,

N-ацетилцистеин, коэнзим Q10, L-карнитин и др.) [20].

Витамин С, или аскорбиновая кислота, – водорастворимый антиоксидант, содержащийся в основном во фруктах и овощах. Он является важным кофактором в синтезе коллагена, карнитина и катехоламинов [21]; действует как мощный антиоксидант, регулируя внутриклеточное восстановление глутатиона и удаляя свободные радикалы; необходим как соантиоксидант для витамина Е [22].

Витамин Е – это жирорастворимый витамин, представленный в основном в форме α -токоферола. Он действует как поглотитель пероксильных радикалов в липидных фазах, таких как мембраны и ЛПНП, и таким образом ингибирует перекисное окисление липидов за счет собственного превращения в α -токофероксильный радикал, который может в дальнейшем реагировать с липидами, и, наоборот,

способствует образованию липидных радикалов [22]. Следовательно, для его антиоксидантного действия необходим соантиоксидант, которым является витамин С. Антиоксидантный эффект витамина Е заключается и в стимуляции активности глутатионпероксидазы [22].

В результате исследования было установлено, что прием ДГК способствует нормализации углеводно-липидного обмена (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Влияние антиоксиданта дигидрокверцетина на состояние углеводно-липидного профиля у обследованных лиц г. Ханты-Мансийск, страдающих сахарным диабетом 2 типа

Impact of dihydroquercetin on carbohydrate-lipid profile in trial subjects with type 2 diabetes mellitus living in Khanty-Mansiysk

Показатель Parameter	Физиологически оптимальные значения Physiologically optimal values	Пациенты без СД 2 типа (n=54) Patients without type 2 diabetes mellitus (n=54)	Пациенты с СД 2 типа (n=48) Patients with type 2 diabetes (n=48)		P
			До приема ДГК before dihydroquercetin intake	после приема ДГК after dihydroquercetin intake	
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	3,5–6,1	4,4±0,16	8,9±1,01	6,2±0,9	*p<0,001, **p=0,04
НbA1C, %	4,8–5,9	5,1±0,03	8,2±0,75	6,03±0,53	*p<0,001, **p=0,02
ОХС, ммоль/л TCL, mmol/l	3,1–5,2	4,7±0,1	6,68±0,7	5,09±0,25	*p=0,006, **p=0,03
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	0,6–1,7	1,1±0,2	2,4±0,25	1,6±0,2	*p<0,001, *p=0,014
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	2,0–3,0	2,3±0,2	3,64±0,21	3,07±0,1	*p<0,001, **p=0,016
ЛПВП, ммоль/л (мужчины) HDL, mmol/l, (males)	>0,9	1,3±0,03	0,81±0,06	1,19±0,09	*p<0,001, **p<0,001
ЛПВП, ммоль/л (женщины) HDL, mmol/l, (females)	>1,1	1,4±0,07	1,01±0,04	1,25±0,02	*p<0,001, **p<0,001
ИА, у.е. AI, RU	<3	2,28±0,06	4,8±0,5	3,1±0,5	*p<0,001, **p=0,018

Примечание. *p – достоверность различий между контрольной группой и основной группой до приема ДГК; **p – достоверность различий между основной группой до приема ДГК и основной группой после приема ДГК.

Note. *p – significance of differences between the control and main groups before dihydroquercetin intake; **p – significance of differences between the main group before dihydroquercetin intake and the main group after dihydroquercetin intake.

После приема ДГК отмечено достоверное снижение концентрации глюкозы в крови натощак по сравнению с показателями до начала применения ДГК ($p=0,04$), однако физиологически оптимальных значений достигнуто не было.

Аналогично снижению показателей углеводного профиля наблюдалась тенденция к снижению показателей липидного профиля (табл. 3).

Кроме того, по результатам анкетирования отмечено улучшение качества жизни пациентов. Помимо снижения побочных клинических проявлений СД 2 типа (жажда, сухость кожного покрова и слизистых оболочек, полиурия, особенно в ночное время) на фоне стандартной антидиабетической терапии, установ-

лено улучшение общего состояния, нормализация сна, снижение частоты и интенсивности головной боли.

Заключение. Таким образом, коррекция метаболического статуса с применением в течение 12 нед. антиоксиданта растительного происхождения «Дигидрокверцетин Байкальский» способствовала достоверному ослаблению процессов ПОЛ (снижению содержания первичных и вторичных продуктов: гидроперекисей липидов и тиобарбитуровой кислоты активных продуктов), повышению активности АОС (повышению общей антиоксидантной активности и тиолового статуса), а также снижению показателей углеводного-липидного профиля у лиц г. Ханты-Мансийск, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Профили сахарного диабета в странах, 2016. URL: <https://www.who.int/diabetes/ru> (дата обращения: 05.12.2020).
2. Дедов И.И., Шестакова Г.А., Викулова М.В. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20 (1): 13–41.
3. Brito R., Castillo G., González J., Valls N., Rodrigo R. Oxidative Stress in Hypertension: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2015; 123: 325–335.
4. Bandeira S.D.M., da Fonseca L.J.S., Guedes G.D.S., Rabelo L.A., Goulart M.O.F., Vasconcelos S.M.L. Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences. 2013; 14 (2): 3265–3284.
5. Brownlee M. A radical explanation for glucose-induced β cell dysfunction. Journal of Clinical Investigation. 2003; 112 (12): 1788–1790.
6. Доровских В.А., Целуйко С.С., Симонова Н.В. В мире антиоксидантов. Благовещенск: АГМА; 2012. 234.
7. Фомичев Ю.П., Никанова Л.А., Дорожкин В.И., Ториков А.А., Романенко А.А., Еськов Е.К., Семенова А.А., Гоноцкий В.А., Дунаев А.В., Ярошевич Г.С., Лашин С.А., Стольная Н.И. Дигидрокверцетин и арабиногалактан – природные биорегуляторы в жизнедеятельности человека и животных, применение в сельском хозяйстве и пищевой промышленности: монография. М.: Научная библиотека; 2017. 702.
8. Яшин Я.И., Веденин А.Н., Яшин А.Я. Лекарственные препараты, лекарственные растения и БАДы с антиоксидантной активностью. Сорбционные и хроматографические процессы. 2017; 17 (3): 496–505.
9. Макарова М.Н. Молекулярная биология флавоноидов: руководство для врачей. СПб.; 2010. 428.
10. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchronbook; 2013. 310.
11. Уминский А.А., Хавстеен Б.Х., Баканева В.Ф. Биохимия флавоноидов и их значение в медицине. Пушино: ООО «Фотон – век»; 2007. 264.
12. Horton A.A., Fairhurst S. Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. Crit. Rev. Toxicol. 1987; 18: 27–79.
13. Pasaoglu H., Sancak B., Bukan N. Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. Tohoku J. Exp. Med. 2004; 203: 211–218.

14. Lu Q., Zhai Y., Cheng Q., Yaowu Liu, Gao X., Zhang T., Wei Y., Zhang F., Yin X. The Akt-FoxO3a-manganese superoxide dismutase pathway is involved in the regulation of oxidative stress in diabetic nephropathy. *Experimental Physiology*. 2013; 98 (4): 934–945.
15. Толыгина О.А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор). *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2012; 84 (2): 178–180.
16. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. *Вопросы питания*. 2017; 86 (4): 113–124.
17. Корчина Т.Я., Корчин В.И. Анализ глутатионового звена антиоксидантной системы защиты у мужчин северного региона с различным уровнем антропогенной нагрузки. *Технологии живых систем*. 2019; 16 (2): 44–51.
18. Лебедева С.Н., Жамсаранова С.А. Оценка рациона питания и антиоксидантной активности биологических жидкостей организма студентов. *Вопросы питания*. 2018; 87 (1): 35–43.
19. Kusano C., Ferrari B. Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Journal of cell and molecular biology*. 2008; 7: 1–15.
20. Pitocco D., Tesauro M., Alessandro R., Ghirlanda G., Cardillo C. Oxidative Stress in Diabetes: Implications for Vascular and Other Complications. *Int. J. Mol. Sci*. 2013; 14 (11): 21525–21550.
21. Pallauf K., Bendall J.K., Scheiermann C., Watschinger K., Hoffmann J., Roeder T., Rimbach G. Vitamin C and Lifespan in Model Organisms. *Food Chem. Toxicol*. 2013; 58: 255–263.
22. Rodrigo R., Libuy M., Feliú F., Hasson D. Molecular Basis of Cardioprotective Effect of Antioxidant Vitamins in Myocardial Infarction. *Biomed. Res. Int*. 2013; 2013: 437613.

Поступила в редакцию 17.02.2021; принята 09.04.2021.

Автор

Черепанова Кристина Александровна – аспирант кафедры медицинской и биологической химии, БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; e-mail: k_gorobtsova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4644-8065>.

Образец цитирования

Черепанова К.А. Корригирующее влияние дигидрокверцетина на состояние окислительного метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих на Севере. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021; 2: 16–24. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-16-24.

CORRECTIVE IMPACT OF DIHYDROQUERCETIN ON OXIDATIVE METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS LIVING IN THE NORTH

K.A. Cherepanova

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

Objective. The aim of the paper is to analyze the impact of plant antioxidant "Dihydroquercetin Baikalsky" on the LPO-AOS system and carbohydrate-lipid metabolism in residents of Khanty-Mansiysk with type 2 diabetes mellitus.

Materials and Methods. The study enrolled 132 adult residents of Khanty-Mansiysk, including 78 people with type 2 diabetes mellitus and 54 healthy subjects. The authors examined the indicators of pro- and antioxidant activity in blood samples in all the trial subjects: products of lipid peroxidation (LPO), the state of the antioxidant system (AOS), oxidative stress coefficient. Patients with type 2 diabetes mellitus (n=48) undergoing standard glucose-lowering therapy were taking 1 capsule (60 mg) of Dihydroquercetin Baikalsky post cibum daily. Statistica 10.0 and Microsoft Excel software package were used to process the results obtained.

Results. It was found that 12-week dihydroquercetin intake led to a significant decrease in primary and secondary lipid peroxidation products and an increase of AOS activity, which indicated the antioxidant effect of the bioflavonoid. The authors noted a positive trend towards a decrease in the parameters of the carbohydrate-lipid profile.

Conclusion. The data obtained indicate the antioxidant properties of dihydroquercetin in persons with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: northern region, lipid peroxidation, antioxidant system, carbohydrate-lipid metabolism, dihydroquercetin.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. *Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. Profili sakharnogo diabeta v stranakh, 2016* [World Health Organization – Diabetes profiles worldwide, 2016]. Available at: <https://www.who.int/diabetes/ru> (accessed: December 05, 2020) (in Russian).
2. Dedov I.I., Shestakova G.A., Vikulova M.V. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiyskoy Federatsii: kliniko-statisticheskiy analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta [Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: Clinical and statistical report according to the Federal Diabetes Registry]. *Sakharnyy diabet.* 2017; 20 (1): 13–41 (in Russian).
3. Brito R., Castillo G., González J., Valls N., Rodrigo R. Oxidative Stress in Hypertension: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2015; 123: 325–335.
4. Bandeira S.D.M., da Fonseca L.J.S., Guedes G.D.S., Rabelo L.A., Goulart M.O.F., Vasconcelos S.M.L. Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences.* 2013; 14 (2): 3265–3284.
5. Brownlee M. A radical explanation for glucose-induced β cell dysfunction. *Journal of Clinical Investigation.* 2003; 112 (12): 1788–1790.
6. Dorovskikh V.A., Tseluyko S.S., Simonova N.V. *V mire antioksidantov* [In the world of antioxidants]. Blagoveshchensk: AGMA; 2012. 234 (in Russian).
7. Fomichev Yu.P., Nikanova L.A., Dorozhkin V.I., Torshkov A.A., Romanenko A.A., Es'kov E.K., Semenova A.A., Gonotskiy V.A., Dunaev A.V., Yaroshevich G.S., Lashin S.A., Stol'naya N.I. *Digidrokvvertsetin i arabinogalaktan – prirodnye bioregulyatory v zhiznedeyatel'nosti cheloveka i zhivotnykh, primenenie v sel'skom khozyaystve i pishchevoy promyshlennosti: monografiya* [Dihydroquercetin and arabinogalactan as natural bioregulators in human and animal life, their application in agriculture and food industry: Monograph]. Moscow: Nauchnaya biblioteka; 2017. 702 (in Russian).
8. Yashin Ya.I., Vedenin A.N., Yashin A.Ya. Lekarstvennyye preparaty, lekarstvennyye rasteniya i BADy s antioksidantnoy aktivnost'yu [Pharmaceutical drug, herbs and dietary supplements with antioxidant activity]. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy.* 2017; 17 (3): 496–505 (in Russian).
9. Makarova M.N. *Molekulyarnaya biologiya flavonoidov: rukovodstvo dlya vrachey* [Molecular biology of flavonoids: Physician's guide]. St. Petersburg; 2010. 428 (in Russian).
10. Tarakhovskiy Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S. *Flavonoidy: biokhimiya, biofizika, meditsina* [Flavonoids: Biochemistry, biophysics, medicine]. Pushchino: Sunchrobook; 2013. 310 (in Russian).
11. Uminskiy A.A., Khavsteen B.Kh., Bakaneva V.F. *Biokhimiya flavonoidov i ikh znachenie v meditsine* [Biochemistry of flavonoids and their importance in medicine]. Pushchino: ООО «Foton – vek»; 2007. 264 (in Russian).
12. Horton A.A., Fairhurst S. Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. *Crit. Rev. Toxicol.* 1987; 18: 27–79.
13. Pasaoglu H., Sancak B., Bukan N. Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004; 203: 211–218.
14. Lu Q., Zhai Y., Cheng Q., Yaowu Liu, Gao X., Zhang T., Wei Y., Zhang F., Yin X. The Akt-FoxO3a-manganese superoxide dismutase pathway is involved in the regulation of oxidative stress in diabetic nephropathy. *Experimental Physiology.* 2013; 98 (4): 934–945.
15. Tolpygina O.A. Rol' glutationa v sisteme antioksidantnoy zashchity (obzor) [The impact of glutathione on the antioxidant defense system (review)]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN.* 2012; 84 (2): 178–180 (in Russian).

16. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutel'yan V.A. Obespechennost' naseleniya Rossii mikronutrientami i vozmozhnosti ee korrektsii [Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem]. *Voprosy pitaniya*. 2017; 86 (4): 113–124 (in Russian).
17. Korchina T.Ya., Korchin V.I. Analiz glutationovogo zvena antioksidantnoy sistemy zashchity u muzhchin severnogo regiona s razlichnym urovnem antropogennoy nagruzki [Analysis of glutathione link of the antioxidant protective system in males of the north region with various levels of human induced pressures]. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2019; 16 (2): 44–51 (in Russian).
18. Lebedeva S.N., Zhamsaranova S.A. Otsenka ratsiona pitaniya i antioksidantnoy aktivnosti biologicheskikh zhidkostey organizma studentov [Evaluation of the diet and antioxidant activity of biological fluids in students]. *Voprosy pitaniya*. 2018; 87 (1): 35–43 (in Russian).
19. Kusano C., Ferrari B. Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Journal of cell and molecular biology*. 2008; 7: 1–15.
20. Pitocco D., Tesauro M., Alessandro R., Ghirlanda G., Cardillo C. Oxidative Stress in Diabetes: Implications for Vascular and Other Complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14 (11): 21525–21550.
21. Pallauf K., Bendall J.K., Scheiermann C., Watschinger K., Hoffmann J., Roeder T., Rimbach G. Vitamin C and Lifespan in Model Organisms. *Food Chem. Toxicol.* 2013; 58: 255–263.
22. Rodrigo R., Libuy M., Feliú F., Hasson D. Molecular Basis of Cardioprotective Effect of Antioxidant Vitamins in Myocardial Infarction. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 437613.

Received 17 February 2021; accepted 09 April 2021.

Information about the author

Cherepanova Kristina Aleksandrovna, Post-graduate Student, Chair of Medical and Biological Chemistry, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. Russia, Khanty-Mansiysk, Mira St., 40; e-mail: k_gorobtsova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4644-8065>.

For citation

Cherepanova K.A. Korrigiruyushchee vliyanie digidrokvertsetina na sostoyanie okislitel'nogo metabolizma u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa, prozhivayushchikh na Severe [Corrective impact of dihydroquercetin on oxidative metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus living in the North]. *Ul'yanovskiy Mediko-Biologicheskij Zhurnal*. 2021; 2: 16–24. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-16-24 (in Russian).

УДК 616.24:616.37-002

DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-25-35

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ И ГЕМОСТАЗРЕГУЛИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

А.П. Власов, Г.Д. Худайберенова, Т.И. Власова, Ш.С. Аль-Кубайси,
Т.А. Муратова, Н.А. Мышкина, М.Ю. Хачатуров

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, Россия

В последние годы изучение функционального состояния легких стало актуальным вопросом для ургентной хирургии. Это обусловлено тем, что легкие играют важную роль в регуляции воспалительного ответа, в поддержании гомеостатических констант.

Цель исследования – в эксперименте и клинике при остром панкреатите установить детоксикационную и гемостазкорректирующую способность легких; определить эффективность квантово-метаболической терапии в коррекции их функционального статуса.

Материалы и методы. Эксперименты поставлены на взрослых собаках (n=30). Две группы: первая (n=15) – модель панкреатита, вторая (n=15) – модель панкреатита, лечение комплексное, включающее квантовое облучение и ремаксол. Клинический материал – 40 пациентов с острым тяжелым панкреатитом. Первая группа (n=20) – лечение согласно клиническим рекомендациям, вторая группа (n=20) – лечение комплексное, включающее квантовое облучение и ремаксол. В артериальной и венозной крови определяли уровень токсических продуктов и состояние системы гемостаза.

Результаты. Анализ результатов экспериментальной и клинической частей исследования дает основание утверждать, что поражение тканей поджелудочной железы при остром панкреатите приводит к явлениям эндогенного системного воспаления, проявлением которого являются дисфункциональные расстройства легких в виде снижения их детоксикационной активности и нарушения гемостазрегулирующей способности. Проведение комплексного лечения с включением квантового облучения и ремаксола увеличивает резервы легких для противостояния триггерным агентам повреждения, что проявляется повышением их детоксикационной способности и меньшими расстройствами в системе гемостаза.

Выводы. Включение в комплексную терапию острого панкреатита квантового облучения и ремаксола патогенетически обосновано. При такого рода терапии дисфункциональные явления со стороны легких уменьшаются, частным проявлением является повышение их детоксикационной способности и уменьшение расстройств в системе гемостаза.

Ключевые слова: острый панкреатит, легкие, эндотоксикоз, гемостаз.

Введение. Не вызывает сомнений тот факт, что успехи современной хирургии немислимы без углубленных знаний патогенеза болезней, особенно ургентных, летальность при которых до настоящего времени сохраняется внушительной [1]. Научные поиски эффективных схем лечения продолжаются. Отметим, что особо актуален вопрос улучшения результатов лечения больных острым панкреатитом, при деструктивных формах которого летальность составляет более 15 % [2, 3]. При этом заболеваемость им из года в год растет, что определяет особую значимость проблемы [4].

Известно, что в основе сохраняющейся высокой летальности при остром панкреатите лежит неспособность даже современных схем

лечения предотвратить прогрессирование болезни из-за недостаточной эффективности патогенетического влияния на каскад патофизиологических реакций организма, который до сих пор полностью не расшифрован [5]. Одним из недостаточно исследованных объектов являются легкие. Между тем они выполняют ряд жизненно важных функций, что делает актуальным изучение их поражения при ургентной патологии [6].

В медицине при поиске и разработке новых схем терапии особый акцент делается на их этиопатогенетической направленности. Причем с учетом знаний по дизрегуляторной патологии важным объектом воздействия становится не только орган поражения, но и ор-

ганы-мишени. В связи с этим при поиске новых лечебных патогенетических схем важным объектом должны быть и легкие [7].

Цель исследования. В эксперименте и клинике при остром панкреатите установить детоксикационную и гемостазкорректирующую способность легких; определить эффективность квантово-метаболической терапии в коррекции их функционального статуса.

Материалы и методы. В исследование положены экспериментальный и клинический материалы.

Экспериментальная часть. Опыты выполнены на взрослых собаках ($n=30$), которые были разделены на 2 группы: первая (контрольная, $n=15$) – исследования функционального статуса легких на фоне стандартной терапии, вторая (основная, $n=15$) – на фоне комплексного лечения, включающего квантовое облучение и ремаксол.

Эксперимент выполнен согласно этическим нормативам работы с подопытными животными [8].

Острый панкреатит был смоделирован под общим наркозом методом введения аутожелчи в паренхиму поджелудочной железы (по 0,5 мл в 12 точках). В контрольные сроки – 1-е, 3-е и 5-е сут – проводили забор крови, торако- и релапаротомию, биопсию легких и поджелудочной железы.

Выраженность эндотоксикоза определяли по содержанию гидрофильных и гидрофобных токсинов (молекулам средней массы (МСМ), общей (ОКА) и эффективной концентрации альбумина (ЭКА) с последующим расчетом индекса токсичности плазмы (ИТ)).

Для оценки гемостаза учитывали следующие показатели: время свертывания (ВС), время рекальцификации (ВР), каолиновое время (КВ), протромбиновое время (ПВ) плазмы [9, 10].

Параметры нормы устанавливали у 10 здоровых собак.

Клиническая часть. В клинический материал вошли пациенты ($n=40$) с острым тяжелым панкреатитом.

Критерии включения: добровольное согласие пациентов на участие в исследовании; клиническое, лабораторное и инструментальное подтверждение диагноза «острый панкре-

атит»; возраст обследуемых пациентов от 23 до 67 лет; продолжительность болезни до поступления менее 3 сут; легкая степень тяжести сопутствующих заболеваний.

Критерии исключения: отказ больного от участия в исследовании; нарушение протокола исследования; возраст старше 67 лет и моложе 23 лет; продолжительность болезни более 3 сут; тяжелые сопутствующие патологии; беременность.

Обследуемые больные были разделены на группы. В первой группе (группе сравнения, $n=20$) лечение проводилось согласно клиническим рекомендациям. Мужчин в этой группе было 12 (60,0 %), женщин – 8 (40,0 %), средний возраст составил $53,30 \pm 4,87$ года. Во второй группе (основная группа, $n=20$) лечение пациентов включало квантовое облучение, а также инфузии ремаксоло. Мужчин было 9 (45,0 %), женщин – 11 (55,0 %), средний возраст составил $56,20 \pm 4,39$ года.

Для сравнения показателей системы гомеостаза с референсными обследованы физиологически здоровые индивидуумы ($n=18$): мужчин – 10 (55,6 %), женщин – 8 (44,4 %), средний возраст – $47,40 \pm 5,16$ года.

Оценка степени тяжести патологии проводилась по шкале АРАСНЕ-II. В первой группе количество баллов составило $12,50 \pm 0,42$, а во второй – $11,20 \pm 0,51$, что определяется как тяжелая степень [11].

Пациентам проводилась терапия согласно клиническим рекомендациям. Пациентам второй группы в терапию добавлены внутривенные инфузии ремаксоло (400,0 мл в течение 5 сут) и накожное лазерное излучение аппаратом «Матрикс» в проекции кубитальной вены (по 15 мин).

Контрольные этапы – первые, третьи и пятые сутки.

Кроме рутинных исследований, применялась оценка уровня токсических продуктов в артериальной и венозной крови, а также анализ ряда показателей коагуляционной и фибринолитической активности системы гемостаза методом тромбозластографии TEG® 5000 (США). Изучались показатели реактивного времени (R, мин) и активности лизиса сгустка (LY30, %).

Цифровые данные исследования статистически обработаны при помощи программы Statistica 13.1 и компьютерных пакетов Microsoft Office Word и Excel 2013 с применением критерия Фишера и χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение. Выбранная модель острого экспериментального панкреатита оказалась адекватной для решения поставленных цели и задач. У эксперименталь-

ных животных в первые сутки развивалось очаговое поражение поджелудочной железы, а затем и тотальное (панкреонекроз).

Детоксикационная функция легких на фоне острого деструктивного панкреатита нами оценена по различию содержания токсических продуктов в плазме крови, притекающей к легким и оттекающей от них (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Уровень токсических продуктов в притекающей и оттекающей от легких плазме крови на фоне острого деструктивного панкреатита

Level of toxic chemicals in the blood plasma, flowing in and out of the lungs, in acute destructive pancreatitis

Показатель Parameter	Кровь Blood	Референсные значения RV	Группа G	Контрольные сроки, сут Check time, days		
				1-е	3-и	5-е
МСМ 254 нм, усл. ед. AWM 254 nm, relative unit	В V	0,430±0,021	I	0,540±0,032*	0,710±0,044*	0,830±0,047*
			II	0,510±0,028*	0,670±0,038*	0,720±0,032*
	А A	0,410±0,019	I	0,470±0,042*	0,690±0,038*	0,920±0,045*
			II	0,490±0,035*	0,650±0,041*	0,760±0,038*
МСМ 280 нм, усл. ед. AWM 280 nm, relative unit	В V	0,370±0,023	I	0,490±0,031*	0,640±0,045*	0,730±0,052*
			II	0,460±0,029*	0,600±0,048*	0,600±0,039*
	А A	0,340±0,026	I	0,410±0,029*	0,610±0,045*	0,820±0,048*
			II	0,390±0,030*	0,560±0,051*	0,650±0,042*
ОКА, г/л ТАС, г/л	В V	41,70±1,26	I	36,10±1,49*	30,50±1,33*	27,90±1,28*
			II	36,90±1,55*	34,30±1,41*	31,20±1,37*
	А A	40,80±1,08	I	35,17±1,27*	29,60±1,42*	27,70±1,43*
			II	35,02±1,32*	32,70±1,59*	32,00±1,28*
ЭКА, г/л ААС, г/л	В V	31,70±1,13	I	18,70±1,08*	13,10±0,62*	9,10±0,53*
			II	18,90±1,12*	17,30±0,70*	15,20±0,74*

Показатель Parameter	Кровь Blood	Референсные значения RV	Группа G	Контрольные сроки, сут Check time, days		
				1-е	3-и	5-е
	А А	30,00±1,05	I	15,90±0,89*	10,10±0,48*	7,10±0,46*
			II	16,70±1,03*	14,30±0,52*	13,60±0,68*
ИТ, усл. ед. TI, relative units	В V	0,32±0,02	I	0,98±0,05*	1,31±0,09*	2,09±0,11*
			II	0,96±0,06*	1,02±0,10*	1,16±0,15*
	А А	0,33±0,03	I	1,32±0,07*	1,91±0,12*	2,81±0,17*
			II	1,05±0,09*	1,33±0,15*	1,42±0,20*

Примечания: 1) * – различия достоверны по сравнению с нормой, $p \leq 0,05$; 2) жирный шрифт – различия достоверны по сравнению с данными первой группы, $p \leq 0,05$; 3) А – артериальная кровь, В – венозная кровь. Далее обозначения те же.

Note. 1) * – the differences are significant compared with the norm, $p \leq 0,05$; 2) Bold face – the differences are significant compared with the first group, $p \leq 0,05$; 3) Hereinafter: RV – reference values, AWM – average weight molecules, TAC – total albumin concentration, AAC – apparent albumin concentration, TI – toxicity index, G – group, V – venous blood, A – arterial blood, CT – clotting time, RT – recalcification time, ART – activated recalcification time, PT – prothrombin time.

Установлено, что в плазме венозной крови уровень ОКА и ЭКА в первые сутки моделирования панкреатита снижался при сравнении с референсными значениями на 13,4 и 41,0 % соответственно ($p < 0,05$), а индекс токсичности плазмы возрастал на 206,2 % ($p < 0,05$). В то же время показатели содержания МСМ 254 нм и МСМ 280 нм превышали норму на 25,6 и 32,4 % соответственно ($p < 0,05$).

На втором этапе (3-и сут) концентрация общего и эффективного альбумина продолжала снижаться, средние их значения были меньше исходных параметров на 26,8 и 58,6 % ($p < 0,05$). Свидетельством роста эндотоксических явлений у собак на 3-и сут развития панкреонекроза представлялось увеличение содержания молекул средней массы 254 и 280 нм на 65,1 и 68,2 % ($p < 0,05$), с одной стороны, и индекса токсичности плазмы на 309,2 % ($p < 0,05$) – с другой.

На 5-е сут исследования ОКА и ЭКА были понижены относительно исхода еще больше: на 33,0 и 71,2 % соответственно ($p < 0,05$), а ИТ и содержание МСМ (254 и 280 нм) в плазме

крови возрастали по сравнению с нормой на 553,1, 93,0 и 97,2 % соответственно ($p < 0,05$).

При исследовании вышеописанных параметров установлено, что формирование синдрома эндогенной интоксикации продолжалось на протяжении всего периода наблюдения (табл. 1). Это подтвердило снижение ОКА и ЭКА на 11,5–11,8 и 40,3–52,0 % ($p < 0,05$) и повышение уровня МСМ (254 и 280 нм) и ИТ на 18,6–55,8, 24,3–61,2 и 200,0–262,5 % соответственно ($p < 0,05$).

Интересным моментом исследования являлись результаты сравнительного анализа, который показал, что концентрации общего и эффективного альбумина были выше у основной группы на 3-и и 5-е сутки на 12,4, 11,8 и 32,0 и 67,0 % соответственно ($p < 0,05$). При этом значение индекса токсичности было меньше на 22,1 и 44,3 % ($p < 0,05$). Уровень МСМ 254 нм и 280 нм был ниже лишь на последнем этапе на 13,2 и 17,8 % ($p < 0,05$).

В артериальной (оттекающей от легких) крови динамика явления эндогенной интоксикации во многом была аналогичной. После

моделирования патологии у животных отмечено снижение содержания ОКА и ЭКА на первые сутки на 13,7 и 41,0 % ($p < 0,05$), на третьи – на 27,4 и 66,3 % ($p < 0,05$) и на пятые – на 32,1 и 76,3 % ($p < 0,05$). В то же время наблюдалось повышение значения ИТ и гидрофильных продуктов (МСМ 254 и 280 нм) на всех этапах динамического наблюдения: на первом – на 300,0, 14,6 и 20,5 % ($p < 0,05$); на втором – на 478,7, 68,2 и 79,4 % ($p < 0,05$); на третьем – на 751,5, 124,3 и 141,2 % ($p < 0,05$) соответственно.

Применение лазерного излучения и инфузии ремаксолола в эксперименте после моделирования деструктивного панкреатита показало патогенетическую эффективность, про-

явившуюся в быстром восстановлении детоксикационной функции легких (табл. 1).

Под действием комплексного лечения уровень токсических продуктов в плазме крови, отекающей от легких, по сравнению с первой группой животных был достоверно ниже. Так, на третьи и пятые сутки периода наблюдения уровень ОКА и ЭКА был выше на 10,4, 15,5 и 41,3, 101,4 % ($p < 0,05$); индекс токсичности – ниже на 30,2 и 49,3 % ($p < 0,05$). При этом статистически значимое снижение уровня МСМ 254 и 280 нм отмечено на 5-е сут – на 17,3 и 141,2 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

При остром панкреонекрозе отмечены нарушения в гуморальном компоненте системы гемостаза (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Динамика некоторых показателей системы гемостаза при остром панкреонекрозе

Dynamics of the hemostatic system parameters in acute pancreatic necrosis

Показатель Parameter	Кровь Blood	Референсные значения RV	Группа G	Контрольные сроки, сут Check time, days		
				1	3	5
BC CT	B V	290,2±7,1	I	251,4±9,2*	227,2±8,9*	215,3±9,2*
			II	257,6±10,2*	241,4±9,5*	239,1±8,7*
	A A		I	259,1±10,3*	211,4±9,1*	190,1±9,7*
			II	253,3±11,3*	238,7±10,5*	234,8±10,7*
BP RT	B V	126,5±6,9	I	117,3±4,7	112,5±6,2*	110,8±5,9*
			II	115,6±5,1	113,2±5,9	118,5±6,0
	A A		I	121,7±5,2	102,3±7,4*	91,3±6,1*
			II	119,3±6,6	109,8±6,1*	119,8±5,6
KB ART	B V	55,7±3,1	I	50,2±4,4	46,7±3,9*	43,7±3,2*
			II	49,4±4,7	47,1±3,6*	48,2±4,1
	A A		I	49,7±5,2	44,8±4,1*	34,1±3,0*

Показатель Parameter	Кровь Blood	Референсные значения RV	Группа G	Контрольные сроки, сут Check time, days		
				1	3	5
ПВ PT	B V	29,1±0,9	II	48,2±5,0	46,6±4,7*	46,2±4,1*
			I	24,5±1,7*	23,1±1,8*	20,5±1,6*
	II		25,2±1,2*	25,0±1,4*	24,1±1,7*	
	A A		I	26,0±1,4	20,7±1,5*	15,8±1,4*
II		25,5±1,7	24,1±1,3*	22,5±1,5*		

В 1-е и 3-и сут время свертывания венозной крови укорачивалось на 13,2 и 21,7 % ($p<0,05$), артериальной – на 10,7 и 23,7 % ($p<0,05$). На этих этапах наблюдения отмечалось сокращение времени рекальцификации на 7,2 и 11,0, 3,7 и 19,1 % ($p<0,05$), каолинового времени – на 9,8 и 16,1, 10,7 и 19,5 % ($p<0,05$), протромбинового времени – на 15,8 и 20,6, 10,6 и 28,6 % ($p<0,05$) соответственно в венозной и артериальной крови.

Анализ параметров гемостатической активности у экспериментальных животных на 5-е сут показал стойкую тенденцию к ухудшению показателей гуморального компонента свертывания крови. Отметим, что в крови, притекающей к легким, значения ВС, ВР, КВ и ПВ были ниже референсных на 25,8, 12,4, 21,5 и 29,5 % ($p<0,05$) соответственно, а в оттекающей от легких – на 34,4, 27,8, 38,7 и 45,7 % ($p<0,05$) соответственно.

Применение же кожного квантового облучения и ремаксоло в лечении деструктивного панкреонекроза положительно влияло на проявляющиеся патологические расстройства в гуморальном компоненте коагуляционной системы крови (табл. 2).

В венозной системе под влиянием комплексного лечения время свертывания крови было больше контрольного на 5-е сут на 11,05 % ($p<0,05$), каолиновое время – на 7,1 % ($p<0,05$), время рекальцификации – на 10,8 % ($p<0,05$), протромбиновое время – на 17,5 % ($p<0,05$).

Терапевтическая эффективность комплексного лечения показана и по отношению к артериальной крови. Отмечено увеличение ВС, ВР, КВ и ПВ относительно таковых в первой группе на конечном этапе периода наблюдения на 23,5, 31,2, 35,4 и 42,4 % ($p<0,05$) соответственно.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований показали, что включение квантово-метаболического компонента в лечение панкреонекроза приводит к существенным изменениям уровня токсических продуктов в венозной (притекающей к легким) и артериальной (оттекающей от легких) крови. Оказалось, что на фоне такого рода терапии способность легких выполнять детоксикационную функцию не утрачивается в той степени, которая была зарегистрирована в контрольной группе животных. При этом необходимо отметить, что при использовании комбинированной терапии зафиксировано снижение уровня токсических продуктов гидрофобной и гидрофильной природы и в венозной крови, что указывает на ее способность в целом выполнять и детоксикационную функцию. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее значимый эффект по восстановлению этого компонента функционального состояния легких регистрируется через 5 сут терапии. Во многом аналогичный результат комплексной терапии отмечен по отношению к системе гемостаза: на фоне такого рода лечения гемостатические нарушения как в ве-

нозной, так и в артериальной крови были сравнительно меньшими.

В клинической части исследования установлено, что ранняя стадия острого панкреатита сопровождается формированием выраженной эндогенной интоксикации и существенными расстройствами системы свертывания как венозной, так и артериальной крови.

В крови венозной системы пациентов первой группы установлено снижение ОКА и ЭКА на первые сутки наблюдения на 20,8 и 27,8 % ($p < 0,05$), на третьи – на 31,5 и 40,7 % ($p < 0,05$), на пятые – на 28,6 и 37,3 % ($p < 0,05$) соответственно. При этом зарегистрировано увеличение уровня МСМ 254 и 280 нм в первые сутки на 30,2 и 34,8 % ($p < 0,05$), в третьи – на 69,7 и 78,9 % ($p < 0,05$), в пятые – на 101,5 и 114,3 % ($p < 0,05$) соответственно.

В крови артериальной системы динамика вышеуказанных показателей была аналогичной. Регистрировалось уменьшение концентраций общего и эффективного альбумина на всем периоде исследования на 22,4–31,7 и 29,4–40,5 % ($p < 0,05$) и рост уровня МСМ 254 и 280 нм на 32,6–110,6 и 23,5–37,9 % ($p < 0,05$).

При изучении данных тромбелографии у больных группы сравнения отмечено усиление коагуляционной активности (укорочение ВР на первом этапе наблюдения на 23,5 % ($p < 0,05$), на втором – на 29,5 % ($p < 0,05$) и на третьем – на 32,7 % ($p < 0,05$)) и снижение скорости фибринолитического процесса (удлинение показателя лизиса фибрина на первом этапе на 21,6 % ($p < 0,05$), на втором – на 28,5 % ($p < 0,05$) и на третьем – на 30,2 % ($p < 0,05$)).

У больных, получавших комплексную терапию, выраженность изменений системы гемостаза, по сравнению с пациентами первой группы, как в венозной, так и в артериальной крови была значительно ниже.

Установлено, что в основной группе выраженность синдрома эндогенной интоксикации была меньше, чем в группе сравнения, на 3-и и 5-е сут: содержание ОКА и ЭКА было выше на 14,8 и 19,6 и 16,2 и 22,1 % ($p < 0,05$) соответственно, а МСМ 254 и 280 нм – ниже на 17,4 и 23,9 и 18,5 и 25,1 % ($p < 0,05$) соответственно.

Включение в схему лечения пациентов с острым панкреатитом лазерного излучения и

инфузий ремаксолола снижало степень нарушения гуморального компонента свертывающей системы как венозной, так и артериальной крови.

Так, анализ тромбелографических параметров показал, что реактивное время было больше на втором и третьем этапах исследования: в венозной крови – на 14,8 и 22,1 % ($p < 0,05$); в артериальной крови – на 15,3 и 24,5 % ($p < 0,05$) соответственно. При этом лизис фибринового сгустка был активнее на 15,4 и 17,6 % в притекающей к легким крови и на 18,8 и 20,3 % в оттекающей от легких крови.

Итак, включение квантово-метаболического компонента в лечение панкреонекроза приводит к заметной модификации состояния системы гемостаза. Отмечено, что при такого рода терапии наиболее заметный гемостазкорригирующий эффект зафиксирован по отношению к артериальной крови. На протяжении всего периода наблюдения показатели гемостаза в ней существенно не отличались от таковых венозной крови. Более того, через пять суток фактически по всем исследованным показателям установлены достоверные изменения в направлении их восстановления: явления гиперкоагуляции и угнетения фибринолиза были менее выражены. Это свидетельствует о том, что на фоне такой комплексной терапии тканевые структуры легкого менее подвержены повреждению, а следовательно, снижена их способность изменять состояние системы гемостаза. Несомненно, такого рода патогенетическое действие терапии во многом уменьшает тяжесть патологии.

Выводы:

1. Результаты экспериментально-клинических исследований показывают, что при остром панкреатите возникают дисфункциональные расстройства легких в виде снижения детоксикационной активности и нарушения гемостазрегулирующей способности.

2. Включение в комплексную терапию квантового облучения и ремаксолола патогенетически обосновано. При такого рода терапии дисфункциональные явления со стороны легких уменьшаются, в частности возрастает их детоксикационная способность и уменьшаются расстройства в системе гемостаза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Коваленко А.Л., Ризаханов Д.М., Парфенов С.А., Яковлев А.Ю., Симутис И.С., Бобовник С.В., Сорокин Э.П., Плехов А.В., Афончиков В.С., Лебединский К.М. Предварительные результаты включения меглюмина натрия сукцината в лечение пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 46–56.
2. Greenberg J.A., Hsu J., Bawazeer M., Marshall J., Friedrich J.O., Nathens A., Coburn N., May G.R., Pearsall E., McLeod R.S. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can. J. Surg.* 2016; 59 (2): 128–140. DOI: 10.1503/cjs.015015.
3. Власов А.П., Анашкин С.Г., Власова Т.И., Рубцов О.Ю., Лещанкина Н.Ю., Муратова Т.А., Шейранов Н.С., Рязанцев В.Е., Умнов Л.Н. Синдром системного воспалительного ответа при панкреонекрозе: триггерные агенты, органые повреждения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021; 4: 21–28.
4. Малков И.С., Зайнутдинов А.М., Хамзин И.И., Макаров Д.В., Халилов Х.М., Губаев Р.Ф. Стентирование главного панкреатического протока в комплексном лечении пациентов с острым деструктивным панкреатитом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021; 4: 34–38.
5. Бойко В.В., Лыхман В.Н., Шевченко А.Н., Евтушенко Д.А., Смачило Р.М., Меркулов А.А., Поликов Г.О. Комплексная диагностика и лечение осложнений некротического панкреатита. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2020; 1: 11–17.
6. James T.W., Crockett S.D. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Cur. Opin. Gastroenterol.* 2018; 34 (5): 330–335. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000456.
7. Марийко В.А., Малафеев И.В., Демченко И.Н., Горбач Ю.М., Марийко А.В. Современные возможности индивидуального подхода к лечению пациентов с холангиолитиазом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; 1: 18–21.
8. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Воспалительные заболевания поджелудочной железы: что нового мы знаем о механизмах их развития в XXI веке? *Терапевтический архив*. 2021; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vospalitelnye-zabolevaniya-podzheludochnoy-zhelezy-chno-novogo-my-znaem-omehanizmah-ih-gazvitiya-v-xxi-veke> (дата обращения: 3.01.2021).
9. Lee P.J., Papachristou G.I. New insights into acute pancreatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 16 (8): 479–496. DOI: 10.1038/s41575-019-0158-2.
10. Поцхверия М.М., Гольдфарб Ю.С., Маткевич В.А., Рык А.А. Современные подходы к энтеральному питанию в интенсивной терапии. *НМП*. 2021; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-enteralnomu-pitaniju-v-intensivnoy-terapii> (дата обращения: 3.01.2021).
11. Абдрахманова Е.Р., Савельев И.С. Юридическая ответственность за жестокое обращение с животными: проблемы и перспективы. *Проблемы экономики и юридической практики*. 2015; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/yuridicheskaya-otvetstvennost-za-zhestokoe-obraschenie-s-zhivotnymi-problemy-i-perspektivy> (дата обращения: 3.01.2021).

Поступила в редакцию 19.03.2021; принята 24.04.2021.

Авторский коллектив

Власов Алексей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: var@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>.

Худайберенова Гульджен Джабаевна – аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/000-003-02319-0082>.

Власова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2624-6450>.

Аль-Кубайси Шейх-Ахмед Саад – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: shek-hahmed88@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4984-2674>.

Муратова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: fedoseewatjana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6573-6180>.

Мышкина Нина Алексеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4622-9444>.

Хачатуров Макар Юрьевич – соискатель кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1937-3432>.

Образец цитирования

Власов А.П., Худайберенова Г.Д., Власова Т.И., Аль-Кубайси Ш.С., Муратова Т.А., Мышкина Н.А., Хачатуров М.Ю. Возможности коррекции детоксикационной и гемостазирующей способности легких при остром панкреатите. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 2: 25–35. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-25-35.

CORRECTION OF DETOXIFICATION AND HEMOSTASIS-REGULATING LUNG ABILITY IN ACUTE PANCREATITIS

**A.P. Vlasov, G.D. Khudayberanova, T.I. Vlasova, Sh.S. Al'-Kubaysi,
T.A. Muratova, N.A. Myshkina, M.Yu. Khachaturov**

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

In recent years, the study of the functional state of the lungs has become a topical issue for urgent surgery. This is due to the fact that the lungs play an important role in the regulation of the inflammatory response, and in the body balance control.

The aim of the study is to establish the detoxification and hemostasis-correcting lung ability in acute pancreatitis experimentally and clinically; to determine the effectiveness of quantum metabolic therapy in correcting lung functional status.

Materials and Methods. The experiments were performed on adult dogs (n=30). The animals were divided into two groups: the first group (n=15) – a pancreatitis model, the second group (n=15) – a pancreatitis model with complex treatment, including quantum irradiation and remaxol. Forty patients with acute severe pancreatitis were examined clinically. They were also divided into two groups. Patients of the first group (n=20) were treated according to clinical guidelines, whereas patients of the second group (n=20) underwent complex treatment, including quantum irradiation and remaxol. The level of toxic products in arterial and venous blood and the state of the hemostatic system were determined.

Results. Having analyzed the results of the study, the authors can claim that pancreas tissue injury in acute pancreatitis results in endogenous systemic inflammation, that is manifested in dysfunctional lung disorders, namely, a decrease in lung detoxification activity and impaired hemostasis-regulating ability. Complex treatment with quantum radiation and remaxol increases lung reserves, thus, resisting trigger damage agents. It is manifested in an increase in lung detoxification ability and less hemostasis defects.

Conclusion. The inclusion of quantum radiation and remaxol in the complex therapy of acute pancreatitis is pathogenetically substantiated. Such a therapy decreases dysfunctional lung events, such as an increase in lung detoxification ability and a decrease in hemostasis defects.

Keywords: acute pancreatitis, lungs, endotoxemia, hemostasis.

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

References

1. Kovalenko A.L., Rizakhanov D.M., Parfenov S.A., Yakovlev A.Yu., Simutis I.S., Bobovnik S.V., Sorokin E.P., Plekhov A.V., Afonchikov V.S., Lebedinskiy K.M. Predvaritel'nye rezul'taty vklyucheniya meglyumina natriya suksinata v lechenie patsientov s ostrym pankreatitom sredney i tyazhelyo stepeni [Preliminary results of adding meglumine sodium succinate to the treatment of patients with moderate to severe acute pancreatitis]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2021; 17 (1): 46–56 (in Russian).
2. Greenberg J.A., Hsu J., Bawazeer M., Marshall J., Friedrich J.O., Nathens A., Coburn N., May G.R., Pearsall E., McLeod R.S. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can. J. Surg.* 2016; 59 (2): 128–140. DOI: 10.1503/cjs.015015.
3. Vlasov A.P., Anaskin S.G., Vlasova T.I., Rubtsov O.Yu., Leshchankina N.Yu., Muratova T.A., Sheyranov N.S., Ryazantsev V.E., Umnov L.N. Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri pankronekroze: triggernye agenty, organnye povrezhdeniya [Systemic inflammatory response syndrome in pancreatic necrosis: trigger and organ damage]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2021; 4: 21–28 (in Russian).
4. Malkov I.S., Zaynutdinov A.M., Khamzin I.I., Makarov D.V., Khalilov Kh.M., Gubaev R.F. Stentirovanie glavnogo pankreaticheskogo protoka v kompleksnom lechenii patsientov s ostrym destruktivnym pankreatitom [Improvement of acute destructive pancreatitis management]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2021; 4: 34–38 (in Russian).
5. Boyko V.V., Lykhan V.N., Shevchenko A.N., Evtushenko D.A., Smachilo R.M., Merkulov A.A., Polikov G.O. Kompleksnaya diagnostika i lechenie oslozhneniy nekroticheskogo pankreatita [Integrated diagnostics and treatment of complications of necrotic pancreatitis]. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2020; 1: 11–17 (in Russian).
6. James T.W., Crockett S.D. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Cur. Opin. Gastroenterol.* 2018; 34 (5): 330–335. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000456.
7. Mariyko V.A., Malafeev I.V., Demchenko I.N., Gorbach Yu.M., Mariyko A.V. Sovremennye vozmozhnosti individual'nogo podkhoda k lecheniyu patsientov s kholangiolitiazom [Modern individual approaches to the treatment of patients with cholangiolithiasis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2020; 1: 18–21 (in Russian).
8. Akhmedov V.A., Gaus O.V. Vospalitel'nye zabolevaniya podzheludochnoy zhelezy: chto novogo my znaem o mekhanizмах ikh razvitiya v XXI veke? [Inflammatory diseases of the pancreas: What new do we know about the mechanisms of their development in the 21st century?]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021; 1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vospalitelnye-zabolevaniya-podzheludochnoy-zhelezy-chto-novogo-my-znaem-o-mekhanizmah-ih-razvitiya-v-xxi-veke> (accessed: 3.01.2021) (in Russian).
9. Lee P.J., Papachristou G.I. New insights into acute pancreatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 16 (8): 479–496. DOI: 10.1038/s41575-019-0158-2.
10. Potskhveriya M.M., Gol'dfarb Yu.S., Matkevich V.A., Ryk A.A. Sovremennye podkhody k enteral'nomu pitaniyu v intensivnoy terapii [Modern approaches to enteral nutrition in emergency treatment]. *NMP*. 2021; 1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-enternalnomu-pitaniyu-v-intensivnoy-terapii> (accessed: 3.01.2021) (in Russian).
11. Abdrakhmanova E.R., Savel'ev I.S. Yuridicheskaya otvetstvennost' za zhestokoe obrashchenie s zhivotnymi: problemy i perspektivy [Legal liability for cruelty to animals: Problems and prospects]. *Problemy ekonomiki i yuridicheskoy praktiki*. 2015; 2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/yuridicheskaya-otvetstvennost-za-zhestokoe-obraschenie-s-zhivotnymi-problemy-i-perspektivy> (accessed: 3.01.2021) (in Russian).

Received 19 March 2021; accepted 24 April 2021.

Information about the authors

Vlasov Aleksey Petrovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Faculty Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: vap@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>.

Khudayberanova Gul'dzheren Dzhabaevna, Post-graduate Student, Chair of Normal and Pathological Physiology, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/000-003-02319-0082>.

Vlasova Tat'yana Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Chair of Normal and Pathological Physiology, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2624-6450>.

Al'-Kubaysi Sheykh-Akhmed Saad, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer, Chair of Faculty Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: shekhahmed88@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4984-2674>.

Muratova Tat'yana Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Faculty Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: fedoseewatatjana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6573-6180>.

Myshkina Nina Alekseevna, Candidate of Sciences (Medicine), Lecturer, Chair of Hospital Therapy, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4622-9444>.

Khachaturov Makar Yur'evich, Post-graduate Student, Chair of Faculty Surgery, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1937-3432>.

For citation

Vlasov A.P., Khudayberanova G.D., Vlasova T.I., Al'-Kubaysi Sh.S., Muratova T.A., Myshkina N.A., Khachaturov M.Yu. Vozmozhnosti korrektsii detoksikatsionnoy i gemostazreguliruyushchey sposobnosti legkikh pri ostrom pankreatite [Correction of detoxification and hemostasis-regulating lung ability in acute pancreatitis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2021; 2: 25–35. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-25-35 (in Russian).

УДК 616.61-008.64-07-08

DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-36-45

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

В.В. Филимонова, М.В. Мензоров, А.Ю. Большакова

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

Цель исследования. Оценить наличие, степень выраженности и варианты острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА); уточнить связь между ОПП и расчетным риском смерти, госпитальной летальностью.

Материалы и методы. Обследовано 111 пациентов (мужчин – 61 (55 %), женщин – 50 (45 %), средний возраст – 66,8±11,7 года) с ТЭЛА, госпитализированных в отделение кардиологии ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска».

Результаты. Острое повреждение почек диагностировано у 36 (34 %) пациентов с ТЭЛА, причем у 24 (67 %) из них выявлена 1 стадия, у 7 (19 %) – 2 стадия и у 5 (14 %) – 3 стадия. У 20 (56 %) пациентов диагностирован догоспитальный вариант осложнения, госпитальное ОПП выявлялось в 16 (44 %) случаях. ОПП при ХБП имело место у 24 (67 %) обследованных, ОПП de novo – у 12 (33 %). В период госпитализации умерло 26 (23 %) пациентов. Относительный риск смерти в стационаре у пациентов с ОПП составил 5,2 (95 % ДИ: 2,02–13,39; $p < 0,001$). Расчетный риск 30-дневной смерти по шкале PESI при наличии ОПП был выше, чем при его отсутствии (120,0 (87,5–158,0) и 90 (87,5–158,0) соответственно, $p = 0,004$).

Выводы. У пациентов с ТЭЛА наблюдается высокая частота ОПП, оно диагностируется у каждого 3-го пациента. У 67 % пациентов острое повреждение почек развивается на фоне предшествующей хронической болезни почек. Преобладают пациенты с догоспитальным ОПП (56 %). Острое повреждение почек у пациентов с ТЭЛА ассоциировано с увеличением госпитальной летальности и расчетного риска 30-дневной смертности.

Ключевые слова: острое повреждение почек, тромбоэмболия легочной артерии, госпитальная летальность, расчетный риск смерти.

Введение. Проблема острого повреждения почек (ОПП) крайне актуальна во всем мире [1–3]. У пациентов блоков интенсивной терапии ОПП диагностируется в 70 % случаев и является одним из самых распространенных осложнений [4, 5]. Одним из факторов неблагоприятного прогноза тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) является нарушение функционального состояния почек [6–8]. Что касается ОПП при ТЭЛА, то оно врачами часто игнорируется [9]. Исследования по представленной тематике единичны, в основе своей ретроспективные, в них редко используются современные критерии KDIGO (2012) [10–12].

Распространенность ОПП и его прогностическое значение при ТЭЛА изучены недостаточно, а имеющиеся данные ограничены несколькими, в большинстве своем ретро-

спективными исследованиями, в которых частота указанного осложнения варьирует от 5 до 30 % [13]. Публикации в Российской Федерации по указанной тематике отсутствуют.

Цель исследования. Оценить наличие, степень выраженности и варианты острого повреждения почек у пациентов с ТЭЛА; исследовать связь между острым повреждением почек и расчетным риском смерти, госпитальной летальностью.

Материалы и методы. Работа представляет собой открытое проспективное когортное наблюдательное исследование, выполненное методом сплошной выборки. Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании, включение в которое осуществлялось с января 2017 г. по апрель 2020 г. Всего включено 111 пациентов с ТЭЛА: мужчин – 61 (55 %), женщин – 50 (45 %). Средний

возраст составил $66,8 \pm 11,7$ года. Факторами, предрасполагающими к развитию ТЭЛА, чаще всего были хроническая сердечная недостаточность в анамнезе – у 67 (60 %) чел., известная фибрилляция предсердий – у 36 (32 %), варикозная болезнь поверхностных вен ниж-

них конечностей – у 34 (31 %), онкологические заболевания – у 16 (14 %) и иммобилизация в предшествующие 12 мес. – у 13 (12 %) пациентов. Исходная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1, а результаты их обследования – в табл. 2.

Таблица 1
Table 1

Общая характеристика, анамнез и клинические признаки у пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия острого повреждения почек

Overall characteristics, history, risk factors, and clinical signs in patients with PATE depending on acute kidney injury

Характеристики Characteristics	Всего Total (n=111)	Группа с ОПП Patients with AKI (n=36)	Группа без ОПП Patients without AKI (n=75)	p
Базовые характеристики Overall characteristics				
Возраст, лет (Me (Q1–Q3)) Age, years (Me (Q1–Q3))	66 (60–75)	68 (61,5–74,5)	65 (59–75)	0,327
Пол: мужчины, n (%) женщины, n (%) Sex: males, n (%) females, n (%)	61 (55) 50 (45)	20 (56) 16 (44)	41 (55) 34 (45)	0,930 0,452
Койко-день (Me (Q1–Q3)) Bed-day (Me (Q1–Q3))	12 (9–15)	9,5 (1–15,5)	13 (10–15)	0,011
Койко-день у выживших (Me (Q1–Q3)) Bed-day for survivors (Me (Q1–Q3))	13 (11–16)	14,5 (10,5–17)	13 (12–15)	0,551
Анамнез History				
ПИКС, n (%) PC, n (%)	29 (26)	14 (39)	15 (20)	0,034
Инсульт / ТИА в прошлом, n (%) Stroke / TIA, n (%)	19 (17)	7 (19)	12 (16)	0,652
Известная АГ, n (%) Diagnosed AH, n (%)	78 (70)	29 (81)	49 (65)	0,100
Известная ХСН, n (%) Diagnosed CHF, n (%)	67 (60)	19 (53)	48 (64)	0,258
Известный СД, n (%) Diagnosed DM, n (%)	22 (20)	10 (28)	12 (16)	0,145
Известная ХОБЛ, n (%) Diagnosed COPD, n (%)	12 (11)	4 (11)	8 (11)	0,943
Известная ХБП, n (%) Diagnosed CKD, n (%)	51 (46)	24 (67)	27 (36)	0,002
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	39 (38)	16 (47)	23 (33)	0,160

Характеристики Characteristics	Всего Total (n=111)	Группа с ОПП Patients with AKI (n=36)	Группа без ОПП Patients without AKI (n=75)	p
Клинические характеристики Clinical characteristics				
Бессимптомное течение, n (%) Asymptomatic disease course, n (%)	7 (6)	3 (8)	4 (5)	0,543
Одышка, n (%) Dyspnea, n (%)	104 (94)	33 (92)	71 (95)	0,542
Кровохарканье, n (%) Hemoptysis, n (%)	8 (7)	1 (3)	7 (9)	0,211
Боль в грудной клетке, n (%) Chest pain, n (%)	62 (56)	19 (53)	43 (57)	0,651
Синкоп, n (%) Syncope, n (%)	32 (29)	13 (36)	19 (25)	0,241
Кашель, n (%) Cough, n (%)	31 (28)	8 (22)	23 (31)	0,353
Боль, асимметрия в ногах или другие внешние причины, заставляющие подозревать ТГВ, n (%) Pain, leg asymmetry, or other external causes indicating deep venous thrombosis, n (%)	22 (20)	4 (11)	18 (25)	0,110

Примечание. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек, ТГВ – тромбоз глубоких вен.

Note. PC – post infarction cardiosclerosis, TIA – transient ischemic attack, AH – arterial hypertension, CHF – chronic heart failure, DM – diabetes mellitus, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, CKD – chronic kidney disease.

Диагностику ТЭЛА осуществляли согласно «Рекомендациям Европейского общества кардиологов» (ESC) (2014) [14]. При анализе данных учитывали «Рекомендации ESC» (2019) [15]. ОПП диагностировали по «Рекомендациям KDIGO» (2012) [16]. Исходным считали уровень креатинина в момент госпитализации, до проведения компьютерной томографии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica for Windows 10.0. Выбор вида распределения количественных данных осуществляли по критерию Шапиро–Уилка. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В противном случае данные представлены в виде $Me (Q1-Q3)$, где Me – медиана, $Q1-Q3$ – интерквартильный размах. Качест-

венные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Достоверность различий между двумя группами несвязанных переменных при нормальном распределении определяли по критерию t Стьюдента, в противном случае использовали Mann–Whitney U-test. Для сравнения двух групп по качественному признаку использовали χ^2 Пирсона. Для прогнозирования вероятности развития события выполняли логистический регрессионный анализ. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты. Обследуемые с острой дисфункцией почек чаще имели в анамнезе инфаркт миокарда и ХБП (табл. 1), у них выявлялся более низкий уровень диастолического артериального давления, сатурации, фракции выброса левого желудочка (ФВ) и более высокий – систолического давления в легочной артерии (ЛА) и индекса тяжести (PESI) (табл. 2).

ОПП диагностировано у 36 (34 %) пациентов с ТЭЛА (рис. 1), причем у 24 (67 %) из них выявлена 1 стадия, у 7 (19%) – 2 стадия и у 5 (14 %) – 3 стадия (рис. 2). У 20 (56 %) обследуемых обнаружен догоспитальный вариант осложнения, госпитальное ОПП выявля-

лось реже – в 16 (44 %) случаях (рис. 3) и чаще было ранним (в первые 48 ч) – у 10 (62 %) пациентов. У 24 (67 %) исследуемых острая дисфункция почек развивалась на фоне предшествующей ХБП, у 12 (33 %) – de novo (рис. 3).

Таблица 2

Table 2

Результаты объективного осмотра, лабораторных, инструментальных методов исследования и оценки индексов тяжести у пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия острого повреждения почек

Results of physical examination, laboratory and instrumental methods of diagnosis and assessment of severity indices in patients with PATE depending on acute kidney injury

Характеристики Characteristics	Всего Total (n=111)	Группа с ОПП Patients with AKI (n=36)	Группа без ОПП Patients without AKI (n=75)	p
Объективные данные Objective data				
Систолическое АД, мм рт. ст. (Me (Q1–Q3)) Systolic BP, mmHg (Me (Q1–Q3))	120 (100–135)	110 (90–130)	120 (110–140)	0,091
Диастолическое АД, мм рт. ст. (Me (Q1–Q3)) Diastolic BP, mmHg (Me (Q1–Q3))	80 (70–80)	70 (60–80)	80 (70–80)	0,014
ЧСС, уд./мин (Me (Q1–Q3)) HR, bpm (Me (Q1–Q3))	92 (78–108)	91 (79–100)	94 (78–110)	0,569
ЧД, в мин (Me (Q1–Q3)) BR, min (Me (Q1–Q3))	19 (18–20)	19 (18–22)	19 (18–20)	0,374
Сатурация, % (Me (Q1–Q3)) Saturation, % (Me (Q1–Q3))	92 (90–95)	91 (89–92)	93,5 (90–96)	0,013
Цианоз, n (%) Cyanosis, n (%)	52 (47)	11 (31)	41 (55)	0,017
Увеличение шейных вен, n (%) Cervical vein enlargement, n (%)	14 (13)	4 (11)	10 (13)	0,741
Влажные хрипы, n (%) Bubbling rale, n (%)	22 (20)	10 (28)	12 (16)	0,145
Отеки нижних конечностей, n (%) Lower limb edema, n (%)	42 (38)	16 (44)	26 (35)	0,320
Лабораторные данные Laboratory data				
Гематокрит, % (Me (Q1–Q3)) Hematocrit, % (Me (Q1–Q3))	39,5 (35,5–44,4)	41,3 (34,6–48,8)	38,95 (35,9–43,6)	0,289
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (Me (Q1–Q3)) Leukocytes, $\times 10^9/\text{л}$ (Me (Q1–Q3))	9,6 (7,3–12,4)	10,0 (7,9–13,2)	9,4 (7,0–12,0)	0,236
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (Me (Q1–Q3)) Thrombocytes, $\times 10^9/\text{л}$ (Me (Q1–Q3))	214,5 (175–265)	206 (187–275)	219 (175–261)	0,911
Тропонин повышен, n (%) Elevated troponin level, n (%)	26 (43)	9 (47)	17 (41)	0,614

Характеристики Characteristics	Всего Total (n=111)	Группа с ОПП Patients with AKI (n=36)	Группа без ОПП Patients without AKI (n=75)	p
Инструментальные данные Instrumental data				
ФВ, % (Me (Q1–Q3)) EF, % (Me (Q1–Q3))	57 (49,0–63,2)	52 (44–55)	60,9 (50,4–64,2)	0,001
Размер ПЖ, мм (Me (Q1–Q3)) RV dimensions, mm (Me (Q1–Q3))	34 (30,1–39,0)	34,2 (26–38)	34 (31–40)	0,224
Размер ПП, мм (Me (Q1–Q3)) RA dimensions, mm (Me (Q1–Q3))	43 (37–51)	46 (38–54)	42 (36–49)	0,505
Нарушение сократимости ПЖ, n (%) Impairment of RV contractility, n (%)	50 (55)	13 (56)	37 (54)	0,860
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст. (Me (Q1–Q3)) Systolic pressure in the PA, mm Hg (Me (Q1–Q3))	53 (35–68)	68 (38–81)	49,5 (35–60)	0,002
Любой венозный тромбоз по данным УЗДГ, n (%) Any venous thrombosis according to USDG, n (%)	55 (67)	11 (61)	44 (69)	0,542
Шкалы Scales				
Индекс тяжести ТЭЛА (PESI) PATE severity index (PESI)	99 (75–139)	120 (87,5–158)	90 (70–126)	0,004
Упрощенный индекс тяжести ТЭЛА (sPESI) Simplified PATE severity index (sPESI)	1 (0–1)	1 (0,5–1,0)	1 (0–1)	0,025

Примечание. АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧД – частота дыхания, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ЛА – легочная артерия, УЗДГ – ультразвуковая доплерография.

Note. BP – blood pressure, HR – heart rate, BR – breathing rate, RV – right ventricle, EF – ejection fraction, RA – right atrium, PA – pulmonary artery, LVEF – left ventricular ejection fraction, USDG – ultrasound dopplerography.



Рис. 1. Частота острого повреждения почек у пациентов с ТЭЛА

Fig. 1. Frequency of acute kidney injury in patients with PATE

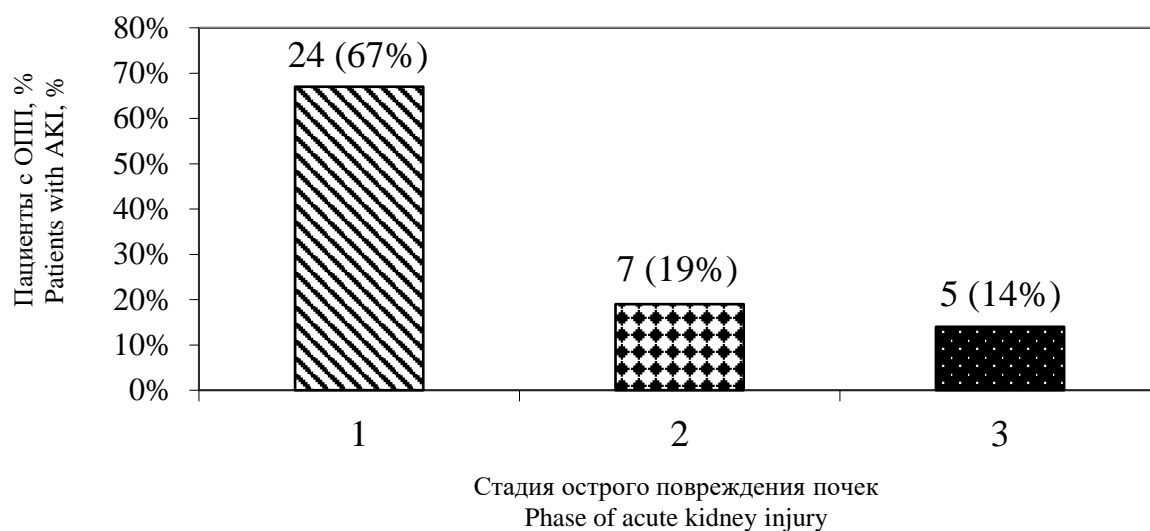


Рис. 2. Тяжесть острого повреждения почек у пациентов с ТЭЛА

Fig. 2. Severity of acute kidney injury in patients with PATE

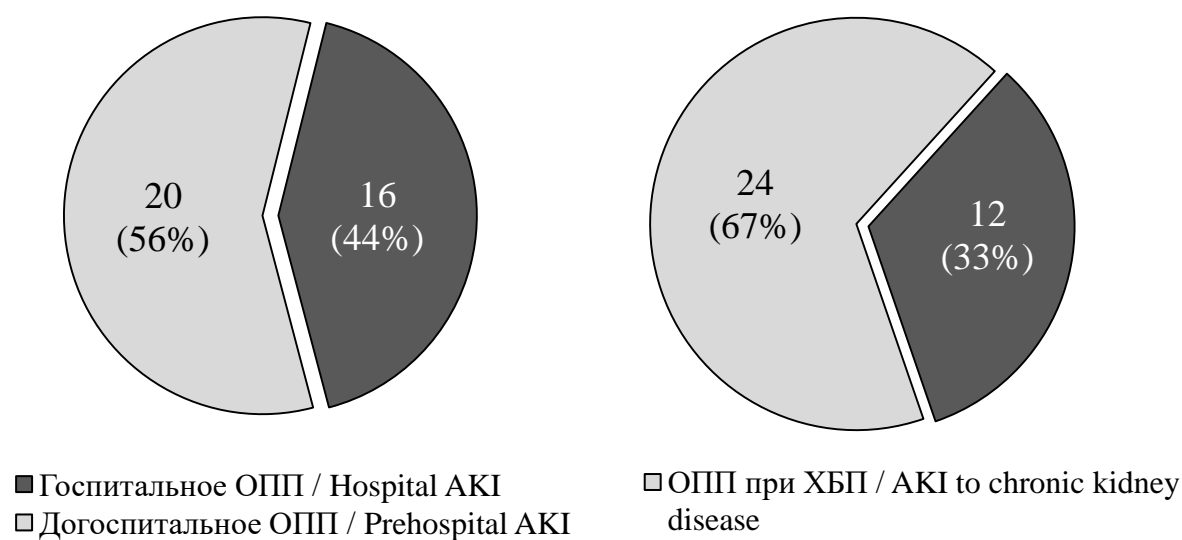


Рис. 3. Варианты острого повреждения почек у пациентов с ТЭЛА

Fig. 3. Types of acute kidney injury in patients with PATE

В период госпитализации умерло 26 (23 %) пациентов, в случае отсутствия ОПП госпитальная летальность составила 13 %, а при его

наличии – 44 % (рис. 4). ОПП было ассоциировано с увеличением риска смерти в стационаре (ОШ 5,2 (95 % ДИ: 2,02–13,39; $p < 0,001$).



Рис. 4. Острое повреждение почек и госпитальная летальность у пациентов с ТЭЛА

Fig. 4. Acute kidney injury and hospital mortality in patients with PATE

Расчетный риск 30-дневной смерти по шкале PESI у пациентов с ОПП был выше, чем у пациентов без ОПП (120,0 (87,5–158) и 90 (87,5–158,0) соответственно, $p=0,004$).

Обсуждение. По данным ретроспективного исследования С.Н. Chang et al., выполненного в 2017 г. и включавшего 7588 пациентов с ТЭЛА азиатской популяции, частота ОПП составила всего 5 % [10]. Это объяснить тем, что осложнение регистрировалось по наличию в базе данных кода МКБ-10 «острая почечная недостаточность – N17». В проспективном исследовании А. Trimaille et al., включавшем 678 пациентов европейской популяции, был продемонстрирован другой результат: ОПП выявлялось у 19 % пациентов с ТЭЛА, при этом в качестве основного критерия использовалось повышение уровня креатинина на 25 % от исходного, что могло привести к занижению реальной частоты осложнения [12]. По данным международного регистра RIETE, который декларировался как «первое исследование, в котором ОПП диагностировалось в соответствии с «Рекомендациями KDIGO» (2012)» и включал 21 131 пациента с ТЭЛА, частота острой почечной дисфункции достигала 29,5 %, при этом 21 % пациентов имели ОПП 1 стадии, 7 % – 2 стадии и 2 % – 3 стадии [11], что в целом сопоставимо с нашими данными. Следует, однако, подчеркнуть,

что за исходный в этой работе принимался креатинин, соответствующий скорости клубочковой фильтрации 75 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD, что могло привести к завышению частоты осложнения за счет ранее не выявленной ХБП [11]. Нами за исходный принимался креатинин сыворотки крови при поступлении, в последующем он оценивался в динамике, что является оптимальным и позволяет минимизировать ошибки диагностики [1].

Необходимо отметить, что публикации, в которых проводился бы анализ вариантов ОПП у пациентов с ТЭЛА, отсутствуют, а в части исследований отсутствовала даже стратификация тяжести [10, 12]. В нашей работе такая оценка выполнена впервые, при этом наиболее частыми вариантами оказались догоспитальное ОПП и ОПП при ХБП.

Согласно имеющимся литературным данным, большинством исследователей установлена связь между дисфункцией почек и госпитальной летальностью [10–12], хотя в некоторых публикациях подобное влияние отрицается [17]. Наша работа, основанная на диагностике ОПП согласно «Рекомендациям KDIGO» (2012), подтвердила влияние ОПП на летальность у пациентов российской популяции. Также в представленной работе установлено, что расчетный риск ранней смерти по шкале PESI у пациентов с ОПП выше, чем у

пациентов без ОПП, что позволяет рассматривать острую дисфункцию почек как кофактор стратификации риска смерти.

Заключение. У пациентов с ТЭЛА наблюдается высокая частота острого повреждения почек: оно диагностируется у каждого 3-го пациента. В большинстве случаев (2/3) имеют место 1 и 2 стадии заболевания. У 67 %

пациентов острое повреждение почек развивается на фоне предшествующей хронической болезни почек. Преобладают пациенты с догоспитальным острым повреждением почек (58 %). Острое повреждение почек у пациентов с ТЭЛА ассоциировано с увеличением госпитальной летальности и расчетного риска 30-дневной смертности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Мензоров М.В., Шутков А.М., Макеева Е.Р., Серов В.А., Михайлова Е.В., Парфёнова Е.А. Сложности диагностики острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Терапевтический архив. 2014; 4 (86): 25–29.
2. Мензоров М.В., Шутков А.М., Макеева Е.Р., Страхов А.А. Острое повреждение почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Клиницист. 2013; 2: 29–33.
3. Lewington A.J., Cerdá J., Mehta R.L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013; 84 (3): 457–467.
4. Chertow G.M., Burdick E., Honour M. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3365–3370.
5. Yang C.H., Chang C.H., Chen T.H. Combination of urinary biomarkers improves early detection of acute kidney injury in patients with heart failure. *Circ. J.* 2016; 80: 1017–1023.
6. Abbott K.C., Cruess D.F., Agodoa L.Y., Sawyers E.S., Tveit D.P. Early renal insufficiency and late venous thromboembolism after renal transplantation in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 120–130.
7. Tveit D.P., Hypolite I.O., Hshieh P., Cruess D., Agodoa L.Y., Welch P.G. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 1011–1017.
8. Anderson F.A.Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107: 9–16.
9. Boettger B., Wehling M., Bauersachs R.M. Initial anticoagulation therapy in patients with venous thromboembolism and impaired renal function: results of an observational study. *J. Public Health.* 2014; 22: 89–99.
10. Chang C.H., Fu C.M., Fan P.C., Chen S.W., Chang S.W., Mao C.T., Tian Y.C., Chen Y.C., Chu P.H., Chen T.H. Acute kidney injury in patients with pulmonary embolism: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (9): e5822.
11. Martin Murgier, Laurent Bertoletti, Michael Darmon, Fabrice Zeni, Reina Valle, Jorge Del Toro, Pilar Llamas, Lucia Mazzolai, Aurora Villalobos, Manuel Monreal, RIETE Investigators. Frequency and Prognostic Impact of Acute Kidney Injury in Patients with Acute Pulmonary Embolism. Data from the RIETE Registry. *Int. J. Cardiol.* 2019; 291: 121–126.
12. Trimaille A., Marchandot B., Girardey M., Muller C., Lim H.S., Trinh A., Ohlmann P., Moulin B., Jesel L., Morel O. Assessment of Renal Dysfunction Improves the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) for Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (2): 160–174.
13. Kostrubiec M., Pruszezyk P., Bochowicz A. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2166–2172.
14. ESC Guideline on the diagnosis and management of acute Pulmonary Embolism. *European Heart Journal.* 2014; 35: 3033–3080.
15. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *European Heart Journal.* 2020; 41: 543–603.
16. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. Kidney inter. Suppl.* 2012; 2 (6): 1–138.
17. Wilke T., Wehling M., Amann S., Bauersachs R.M., Böttger B. Renal impairment in patients with thromboembolic event: prevalence and clinical implications. A systematic review of the literature. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2015; 140 (17): 166–174.

Авторский коллектив

Филимонова Валентина Вячеславовна – аспирант кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kasalinskaa@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1293-4014>.

Мензоров Максим Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: menzorov.m.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6000-4850>.

Большакова Анна Юрьевна – ординатор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: anio02@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0974-5407>.

Образец цитирования

Филимонова В.В., Мензоров М.В., Большакова А.Ю. Острое повреждение почек у пациентов с тромбозом легочной артерии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 2: 36–45. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-36-45.

ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERY THROMBOEMBOLIA

V.V. Filimonova, M.V. Menzorov, A.Yu. Bol'shakova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The aim of the study is to diagnose acute kidney injury, its severity, and types in patients with pulmonary artery thromboembolism (PATE), to establish the correlation between AKI and the estimated mortality risk, hospital mortality.

Materials and Methods. The study enrolled 111 patients (61 males (55 %), and 50 females (45 %), average age 66.8±11.7 years) with PATE, hospitalized to the cardiology department of Ulyanovsk Central City Clinical Hospital.

Results. Acute kidney injury was diagnosed in 36 patients with PATE (34 %): among them 24 patients with stage 1 PATE (67 %); 7 patients with stage 2 (19 %); 5 patients with stage 3 (14 %). Prehospital complications were diagnosed in 20 patients (56 %), hospital AKI was detected in 16 patients (44 %). CKD-associated AKI was observed in 24 patients (67 %), de novo AKI was diagnosed in 12 trial subjects (33 %). Twenty-six patients (23 %) died during hospitalization. The relative hospital mortality risk in AKI patients was 5.2 (95 % CI: 2.02–13.39; $p < 0.001$). The estimated risk of 30-day mortality according to the PESI score was higher in AKI patients (120.0 (87.5–158.0) and 90 (87.5–158.0), respectively, $p = 0.004$).

Conclusion. Patients with PATE had a high incidence of AKI, which was diagnosed in every 3rd patient. In 67 % of patients, AKI was associated with chronic kidney disease. Patients with prehospital AKI prevailed (56 %). AKI in patients with PATE was associated with increased in-hospital mortality and an estimated 30-day mortality risk.

Keywords: acute kidney injury, pulmonary embolism, hospital mortality, estimated mortality risk.

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

References

1. Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Serov V.A., Mikhaylova E.V., Parfenova E.A. Slozhnosti diagnostiki ostrogo povrezhdeniya pochek u bol'nykh infarktomyokarda s pod'emom segmenta ST [Challenges in AKI diagnostics in patients with myocardial infarction and elevated ST-segment]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 4 (86): 25–29 (in Russian).
2. Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Strakhov A.A. Ostroe povrezhdenie pochek u bol'nykh s ostroy dekompensatsiyey khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Acute kidney injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure]. *Klinitsist*. 2013; 2: 29–33 (in Russian).

3. Lewington A.J., Cerdá J., Mehta R.L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013; 84 (3): 457–467.
4. Chertow G.M., Burdick E., Honour M. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3365–3370.
5. Yang C.H., Chang C.H., Chen T.H. Combination of urinary biomarkers improves early detection of acute kidney injury in patients with heart failure. *Circ. J.* 2016; 80: 1017–1023.
6. Abbott K.C., Cruess D.F., Agodoa L.Y., Sawyers E.S., Tveit D.P. Early renal insufficiency and late venous thromboembolism after renal transplantation in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 120–130.
7. Tveit D.P., Hypolite I.O., Hsieh P., Cruess D., Agodoa L.Y., Welch P.G. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 1011–1017.
8. Anderson F.A.Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107: 9–16.
9. Boettger B., Wehling M., Bauersachs R.M. Initial anticoagulation therapy in patients with venous thromboembolism and impaired renal function: results of an observational study. *J. Public Health.* 2014; 22: 89–99.
10. Chang C.H., Fu C.M., Fan P.C., Chen S.W., Chang S.W., Mao C.T., Tian Y.C., Chen Y.C., Chu P.H., Chen T.H. Acute kidney injury in patients with pulmonary embolism: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (9): e5822.
11. Martin Murgier, Laurent Bertoletti, Michael Darmon, Fabrice Zeni, Reina Valle, Jorge Del Toro, Pilar Llamas, Lucia Mazzolai, Aurora Villalobos, Manuel Monreal, RIETE Investigators. Frequency and Prognostic Impact of Acute Kidney Injury in Patients with Acute Pulmonary Embolism. Data from the RIETE Registry. *Int. J. Cardiol.* 2019; 291: 121–126.
12. Trimaille A., Marchandot B., Girardey M., Muller C., Lim H.S., Trinh A., Ohlmann P., Moulin B., Jesel L., Morel O. Assessment of Renal Dysfunction Improves the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) for Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (2): 160–174.
13. Kostrubiec M., Pruszezyk P., Bochowicz A. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2166–2172.
14. ESC Guideline on the diagnosis and management of acute Pulmonary Embolism. *European Heart Journal.* 2014; 35: 3033–3080.
15. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *European Heart Journal.* 2020; 41: 543–603.
16. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *Kidney inter. Suppl.* 2012; 2 (6): 1–138.
17. Wilke T., Wehling M., Amann S., Bauersachs R.M., Böttger B. Renal impairment in patients with thromboembolic event: prevalence and clinical implications. A systematic review of the literature. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2015; 140 (17): 166–174.

Received 09 February 2021; accepted 10 April 2021.

Information about the authors

Filimonova Valentina Vyacheslavovna, Post-graduate Student, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kasalinskaa@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1293-4014>.

Menzorov Maksim Vital'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: menzorov.m.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6000-4850>.

Bol'shakova Anna Yur'evna, Resident, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: anio02@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0974-5407>.

For citation

Filimonova V.V., Menzorov M.V., Bol'shakova A.Yu. Ostroe povrezhdenie pochek u patsientov s tromboemboliey legochnoy arterii [Acute kidney injury in patients with pulmonary artery thromboembolia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2021; 2: 36–45. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-36-45 (in Russian).

УДК 616.136.7

DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-46-56

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАВА-ФИЛЬТРОМ

А.З. Шарафеев¹, Л.В. Глущенко²

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
г. Казань, Россия;

² ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия

Цель исследования – оценить качество жизни пациентов после эндоваскулярной профилактики (имплантации кава-фильтра) и консервативной (медикаментозной) терапии ТЭЛА.

Материалы и методы. Было проведено исследование эффективности лечения и оценка качества жизни 226 пациентов, находившихся на лечении в период с 2006 по 2016 г. в ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница с диагнозами «тромбоз глубоких вен», «тромбоз НПВ», «ТЭЛА». Пациенты, которым была проведена имплантация кава-фильтров, составили основную группу (91 чел.); пациенты, получавшие консервативное лечение, – группу сравнения (135 чел.). В стационаре проводился комплекс диагностических мероприятий, включавший ультразвуковую доплерографию, рентгеновскую компьютерную томографию, эхокардиографию. Для изучения влияния отдаленных осложнений на качество жизни пациентов проводилось анкетирование с использованием опросника MOS 36-Item Short Form Health Survey.

Результаты. Количество жалоб на одного пациента было больше в группе сравнения (6,67), чем в основной (4,13). Однако инструментальные методы исследования показали, что кава-фильтр стал причиной вторичных осложнений у 31,11 % пациентов основной группы.

В отдаленные сроки наблюдения пациенты из группы сравнения достоверно выше оценивали ряд показателей своего здоровья по шкалам психического состояния («социальное функционирование» – 8,1 в основной группе и 25,4 в группе сравнения, «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» – 25,3 в основной группе и 33,3 в группе сравнения, «психическое здоровье» – 57,8 в основной группе и 70,2 в группе сравнения).

Выводы. Несмотря на большее количество субъективных жалоб у пациентов группы сравнения, объективно у пациентов основной группы отмечалось большее число отдаленных осложнений, которые сказывались на качестве жизни пациентов по шкалам «социального функционирования», «ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием» и «психического здоровья».

Ключевые слова: сосудистая хирургия, кава-фильтр, тромбоэмболия лёгочных артерий, флотирующий тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Введение. Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) – заболевание, которое ежегодно уносит жизни более 300 тыс. чел. в Российской Федерации и странах Европейского союза. В ближайшем послеоперационном периоде у пациентов хирургического профиля ТЭЛА становится причиной смерти 60 тыс. больных в год [1–4].

Без оказания своевременной медицинской помощи риск смерти от эмболии легочных артерий увеличивается на 30 %. При этом современные хирургические методы профилактики (имплантация кава-фильтров (КФ)) способны в 4–15 % случаев вызывать осложнения (тромбоз и миграция устройства, перфорация стенки нижней полой вены (НПВ)) [5–8].

Развитие нежелательных явлений после перенесенной ТЭЛА, а также отдаленные осложнения при хирургической профилактике и лечении данной патологии, безусловно, оказывают влияние на качество жизни пациентов [9].

Понятие «качество жизни» было впервые использовано в 60-е гг. Всего у человека насчитывается пять основных потребностей: в здоровье, пище, одежде, жилье и образовании [10]. Исследователь Р. Айер разделял показатели качества жизни на субъективные и объективные (жизненный стандарт, благосостояние). Согласно его исследованиям данное понятие включает аспекты бытия индивида, а не общества в целом [10].

Термин «качество жизни» в медицине определяется как «универсальный критерий для оценки основных функций человека: физической, психологической, социальной и духовной, основанной на субъективном восприятии» [11–17].

На сегодняшний день одним из основных методов определения качества жизни пациентов является анкетирование. Существующие опросники разработаны с целью оценки ряда аспектов и критериев медицинской и социальной реабилитации пациентов: MOS SF-36 (The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey), SIP (Sickness Impact Profile), NHP (Nottingham Health Profile), McMaster Health Index Question Naire, Psychological General Well Being Index, General Health Rating Index, Quality of Well Being Scale и др.

Общие опросники целесообразно применять для оценки проведенного лечения в целом [11].

Наиболее популярным из таких опросников является MOS SF-36, разработанный A.L. Stewart, R. Hays, J.E. Ware & RAND Corporation [12]. Данный инструмент позволяет провести оценку качества жизни пациентов, обусловленного здоровьем, включая психологический и физический компоненты здоровья исследуемой группы лиц. Популярность данного инструмента вполне объяснима:

1. Опросник позволяет оценивать респондентов с различными заболеваниями и сравнивать их показатели с показателями здоровой популяции.

2. Охватывает популяцию лиц от 14 лет и старше, тогда как большинство других опросников предназначены для оценки качества жизни пациентов от 17 лет.

3. Являясь достаточно кратким (36 вопросов), опросник обладает высокой чувствительностью, что делает его применение весьма удобным [11, 18].

Цель исследования. Оценить качество жизни пациентов после эндоваскулярной профилактики (имплантации кава-фильтра) и консервативной (медикаментозной) терапии ТЭЛА.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач были проведены ретроспективный анализ и проспективное исследование

эффективности лечения, а также оценка качества жизни 226 пациентов, находившихся на лечении в период с 2006 по 2016 г. в ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница с диагнозами «тромбоз глубоких вен» (ТГВ), «тромбоз НПВ», «ТЭЛА».

В зависимости от проведенной профилактики ТЭЛА пациенты были включены в одну из двух групп. Пациенты после имплантации кава-фильтров (91 чел.) составили основную группу; пациенты после консервативной терапии (135 чел.) – группу сравнения.

Всем пациентам основной группы был имплантирован временный кава-фильтр OptEase (Cordis) через яремный (n=3) или бедренный (n=88) доступ.

После имплантации кава-фильтра пациентам назначалась антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином с коррекцией дозы по показателям активированного частичного тромбопластинового времени и под контролем инструментальных методов. Сроки проведения терапии прямыми антикоагулянтами зависели от степени тромботического поражения венозной системы, наличия тромбоэмболии легочной артерии и геморрагических осложнений.

Перед выпиской и окончанием терапии прямыми антикоагулянтами пациенты переводились на пероральный прием непрямых антикоагулянтов. Антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К (варфарином) проводилась в течение 3 мес. с поддержанием показателя международного нормализованного отношения на уровне от 2,5 до 3,5 единицы.

После исчезновения риска эмболических осложнений проводилось удаление временного кава-фильтра. Всего экстракция устройства была проведена у 39 (42,9 %) пациентов, что привело к отмене антикоагулянтной терапии у 42,9 % пациентов основной группы. В дальнейшем эта цифра оставалась неизменной на протяжении 120 мес. наблюдения.

Пациенты из группы сравнения получали подобную пациентам из основной группы консервативную терапию. Во время стационарного лечения больной получал клексан 0,04×2 раза подкожно; трентал 5,0×1 раз/день в/в; омега-3 1 капс. на ночь; варфарин

2,5 мг 2 табл.×1 раз/день; магнитотерапию; перевязки эластичными бинтами.

Оценка непосредственных результатов лечения выполнялась на протяжении первой недели после имплантации КФ, отдаленных – в среднем через 48 мес. после имплантации КФ.

Для проведения ретроспективного анализа повторно на обследование были приглашены 224 (99,11 %) пациента: 90 (98,9 %) пациентов основной группы и 134 (99,25 %) пациента группы сравнения. Средняя длительность наблюдения составила $48,13 \pm 30,07$ мес. в основной группе и $53,28 \pm 28,74$ мес. в группе сравнения.

Для проведения комплексной оценки поздних посттромботических осложнений пациенты госпитализировались в стационар. В стационаре проводился комплекс диагностических мероприятий, включавший ультразвуковую доплерографию, рентгеновскую компьютерную томографию, эхокардиографию. На основе ангиосканирования сосудов выполнялась оценка состояния венозного и кавального кровотока (положение, форма КФ, наличие или отсутствие тромботических масс в зоне нахождения фильтра).

Для изучения влияния отдаленных осложнений на удовлетворенность пациента своим физическим, психическим и социальным функционированием производилось анкетирование с использованием опросника качества жизни MOS SF-36 (перевод Института клинико-фармакологических исследований, г. Санкт-Петербург).

Опросник состоит из 36 вопросов, которые отражают 8 шкал: общее здоровье; жизненная активность; социальное функционирование; физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; психическое здоровье. Значения каждой шкалы могут варьировать от 0 до 100, где 100 – «полное здоровье». Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

Симптоматика, которая беспокоила пациентов, уточнялась с помощью специально раз-

работанной анкеты, в которую включались вопросы о поражении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и локализации болей.

Для выявления корреляционной связи между данными клинического опросника и результатами лучевых методов исследования проводился многофакторный анализ.

Для оценки статистической значимости различий качественных показателей в основной и группе сравнения использовался критерий χ^2 Пирсона. Для всех сравнений выбранный уровень статистической значимости составлял 5 % ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение. В результате анкетирования, несмотря на отсутствие достоверной разницы по показателю «интенсивность боли» (65,2 у пациентов основной группы и 67,2 у пациентов группы сравнения), были выявлены различия в локализации болей и структуре жалоб.

Негативные симптомы, влияющие на качество жизни пациентов, представлены в табл. 1.

Достоверно более частую локализацию болевого синдрома в области живота у пациентов основной группы (25,6 %) по сравнению с группой сравнения (11,2 %) можно объяснить субъективными ощущениями от присутствия кава-фильтра. Вместе с тем у пациентов группы сравнения боль чаще локализовалась в поясничной области (44,0 против 27,8 %), крестцовой области (33,6 против 28,9 %) и в области грудной клетки (34,3 против 8,9 %). Жалобы пациентов основной группы на боли в области живота также чаще ассоциировались с чувством присутствия КФ (25 % пациентов), а также с тромбозом кава-фильтра (5,55 %). Боли в поясничной области ассоциировались с манифестацией остеохондроза и сказывались на качестве жизни пациентов.

Симптомы поражения ЖКТ достоверно чаще отмечались у пациентов в группе сравнения. Также у пациентов группы сравнения преобладал симптом геморрагических осложнений (положительный тест на скрытую кровь в кале). Гипотеза о коррелировании данного симптома с длительностью приема антикоагулянтов статистически не подтвердилась.

Таблица 1
Table 1

Основные симптомы, влияющие на качество жизни пациентов после проведенного лечения через 48,13±30,07 мес. в основной группе и 53,28±28,74 мес. в группе сравнения

Main symptoms affecting patients' quality of life after treatment (main group – after 48.13±30.07 months, experimental group – after 53.28±28.74 months)

Сравниваемый признак Compared parameter	Частота признака Frequency		P
	Основная группа, абс. (%), n=90 Main group, abs. (%)	Группа сравнения, абс. (%), n=134 Experimental group, abs. (%)	
Наличие и локализация боли Pain and its location			
Боль в области лодыжек и голеней Pain in the ankles and lower legs	38 (42,2)	89 (66,4)	0,002
Боль в поясничной области Lumbar pain	25 (27,8)	59 (44,0)	0,003
Боль в крестцовой области Sacral pain	26 (28,9)	45 (33,6)	0,183
Боль в области живота Abdominal pain	23 (25,6)	15 (11,2)	0,006
Боль в области сердца Pain in the heart region	30 (33,3)	47 (35,1)	0,989
Боль в области грудной клетки Chest pain	8 (8,9)	46 (34,3)	<0,001
Боль в области нижних конечностей Pain in lower extremities	41 (45,6)	87 (64,9)	0,003
Симптомы поражения ЖКТ Symptoms of gastrointestinal tract damage			
Запоры Constipation	9 (10,0)	0 (0,0)	<0,001
Учащение стула Increase in bowel movements	0 (0,0)	30 (22,4)	<0,001
Неоформленный (кашицеобразный, размягченный, разжиженный) стул Loose stool	8 (8,9)	31 (23,1)	0,006
Невозможность полностью опорожнить кишечник Inability to completely empty the large bowel	6 (6,7)	28 (20,9)	0,004
Окрашивание кала в черный цвет Black stool	7 (7,8)	29 (21,6)	0,005

Сравниваемый признак Compared parameter	Частота признака Frequency		P
	Основная группа, абс. (%), n=90 Main group, abs. (%)	Группа сравнения, абс. (%), n=134 Experimental group, abs. (%)	
Симптомы поражения почек Kidney damage symptoms			
Учащение мочеиспускания Frequent urination	8 (8,9)	45 (33,6)	<0,001
Урежение мочеиспускания Decreased urine output	0 (0,0)	30 (22,4)	<0,001
Симптомы поражения сердечной-сосудистой системы Symptoms of cardiovascular damage			
Ускорение сердцебиения Fast heartbeat	7 (7,8)	28 (20,9)	0,008
Возникновение одышки Shortness of breath	15 (16,7)	31 (23,1)	0,245
Симптомы поражения венозной системы Symptoms of venous insufficiency			
Отечность нижних конечностей Swelling of the lower legs	68 (75,6)	104 (77,6)	0,728
Варикозное расширение вен голени Lower limb varicose veins	23 (25,6)	89 (66,4)	<0,001
Варикозное расширение вен бедра Thigh varicose veins	30 (33,3)	32 (23,9)	0,125
ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ЖАЛОБ Total number of complaints	372	895	0,002
Количество жалоб на 1 пациента Number of complaints per 1 patient	4,13	6,67	0,036

Кардиальные симптомы (боли в области сердца, ускоренное сердцебиение, одышка) как проявления легочной гипертензии и хронической ТЭЛА чаще возникали у пациентов группы сравнения. Данные симптомы проявлялись из-за отсутствия у пациентов имплантированного кава-фильтра и как следствие возможной тромбоэмболии ветвей легочных артерий.

Количество вторичных осложнений было достоверно больше в основной группе (табл. 2).

В структуре преобладали тромботические и тромбоэмболические осложнения. ТЭЛА выявлена у 5 пациентов (5,55 % случаев) основной группы, тогда как в группе сравнения она не наблюдалась вовсе. Все эпизоды ТЭЛА развивались через 7 ± 2 мес. ($p < 0,05$). Основной формой ТЭЛА была тромбоэмболия мелких артерий.

Таблица 2
Table 2

Вторичные осложнения в отдаленном периоде
Long-term complications

Характеристика осложнения Complication characteristics		Группа Group		P
		Основная, n=90 Main	Сравнения, n=134 Experimental	
Сроки оценки результатов (M±m), мес. Evaluation timeline (M±m), months		48,13±30,07	53,28±28,74	0,71
Рецидивирующая ТЭЛА Recurrent PATE	Частота события, абс. (%) Event frequency, abs. (%)	5 (5,55)	0 (0)	
	Сроки наступления события (M±m), мес. Timing of the event (M±m), months	7±2	–	<0,05
Рецидивирующий ТГВ Recurrent DVT	Частота события, абс. (%) Event frequency, abs. (%)	18 (20)	1 (0,74)	
	Сроки наступления события (M±m), мес. Timing of the event (M±m), months	14±2	1±0	<0,05
Тромбоз кава-фильтра IVC filter thrombosis	Частота события, абс. (%) Event frequency, abs. (%)	5 (5,55)	–	
	Сроки наступления события (M±m), мес. Timing of the event (M±m), months	12±2	–	<0,05
Средняя длина тромба (M±m), мм Median thrombus length i (M±m), mm		37±2	–	<0,05
Степень тромбоза НПВ (M±m), % IVC thrombosis degree (M±m), %		42±4	–	<0,05
Геморрагический инсульт, абс. (%) Hemorrhagic stroke, abs (%)		0 (0)	0 (0)	1,0
Внезапная сердечная смерть, абс. (%) Sudden cardiac death, abs (%)		0 (0)	0 (0)	1,0
Кровотечение в ЖКТ, абс. (%) Gastrointestinal bleeding, abs (%)		0 (0)	0 (0)	1,0
Среднее количество вторичных осложнений на одного пациента, ед. Average number of secondary complications per patient, n		0,3	0,007	<0,05
Общее количество вторичных осложнений, абс. (%) Total number of secondary complications, abs (%)		28 (31,11)	1 (0,74)	<0,05

Частота рецидивирования ТГВ в основной группе в 18 раз превышала аналогичный показатель в группе сравнения (18 против 1,

$p < 0,05$). Рецидив ТГВ возникал в среднем через 14 ± 2 мес. после имплантации КФ. Статистически значимые различия между основной

группой и группой сравнения были установлены по следующим показателям: длина тромба, степень тромбоза НПВ, количество осложнений на одного больного, длительность безрецидивного периода по ТГВ.

У 5 из 90 обследованных пациентов основной группы в отдаленном периоде в среднем через 12 ± 2 мес. после имплантации был выявлен тромбоз КФ.

При этом геморрагических осложнений, в отличие от тромботических, выявлено не было. Мы это связываем с высокой приверженностью пациентов к антикоагулянтной терапии (53,3 % больных в основной группе и 79,1 % – в группе сравнения).

В группе сравнения к концу 120-го мес. антикоагулянтная терапия была отменена лишь у 20,9 % пациентов, из них 18 % случаев связано с полным лизированием тромба, 2,9 % – с отсутствием приверженности пациентов проводимой антикоагулянтной терапии.

Таким образом, суммарная частота осложнений составила 31,11 % у пациентов в основной группе и 0,74 % – в группе сравнения ($p < 0,005$).

В табл. 3 представлены результаты, полученные при оценке качества жизни, обусловленного здоровьем, с помощью опросника MOS SF-36 через $48,13 \pm 30,07$ мес. в основной группе и $53,28 \pm 28,74$ мес. в группе сравнения.

Таблица 3

Table 3

Результаты оценки качества жизни

Assessment of quality-of-life outcomes

Шкалы SF-36 Scales SF-36	Пациенты основной группы Patients of the main group			Пациенты группы сравнения Patients of the experimental group			P
	M	s	m	M	s	m	
Общее здоровье General health	58,6	12,2	2,4	56,2	10,3	2,3	>0,05
Физическое функционирование Physical functioning	83,2	4,3	1,4	84,3	6,5	0,5	>0,05
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием Role-physical functioning	83,3	14,3	4,5	85,3	24,8	3,6	>0,05
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Role-emotional functioning	25,3	7,9	2,6	33,3	8,1	3,1	<0,05
Социальное функционирование Social functioning	8,1	10,8	2,1	25,4	8,3	2,4	<0,05
Интенсивность боли Pain intensity	65,2	14,4	2,8	67,2	15,3	3,2	>0,05
Жизненная активность Vitality	79,1	13,5	2,3	81	14,7	2,2	>0,05
Психическое здоровье Mental status	57,8	17,2	3,4	70,2	16,3	2,8	<0,05

Примечание. M – среднее, s – стандартное отклонение, m – стандартная ошибка.

Note. M – mean, s – standard deviation, m – standard mean square error.

По результатам анкетирования было установлено, что по показателю «общее здоровье» пациенты из группы сравнения оценивали свое состояние в среднем на 56,2 балла, а пациенты из основной группы – на 58,6 балла.

Сравнительный анализ полученных данных свидетельствует о том, что в отдаленные сроки наблюдения пациенты из группы сравнения достоверно выше оценивали ряд показателей своего здоровья по шкалам психического состояния («социальное функционирование» – 8,1 в основной группе и 25,4 в группе сравнения, «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» – 25,3 и 33,3, «психическое здоровье» – 57,8 и 70,2). Сравнительно низкую оценку качества жизни по шкалам психического состояния пациенты из основной группы ассоциировали с таким субъективным ощущением, как чувство присутствия кава-фильтра, которое наблюдалось у 25 % пациентов с имплантированными устройствами, а также с наличием отдаленных осложнений. В послеоперационном периоде у 31,11 % пациентов наблюдались отдаленные осложнения, в частности рецидивирующая тромбоэмболия (5,55 %), рецидивирующий ТГВ (20 %), тромбоз кава-фильтра (5,55 %).

По ряду субъективных критериев качества жизни, таких как «физическое функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» и «жизненная активность», достоверных различий между группами выявлено не было. Выявленные при анкетировании симптомы не влияли на физическую активность респондентов.

Заключение. Пациенты двух исследуемых групп отличались по следующим критериям:

Количество жалоб на одного пациента было больше в группе сравнения (6,67), чем в основной группе (4,13).

В послеоперационном периоде у 31,11 % пациентов основной группы наблюдались отдаленные осложнения, такие как рецидивирующая тромбоэмболия (5,55 %), рецидивирующий ТГВ (20 %), тромбоз кава-фильтра (5,55 %).

По ряду показателей опросника MOS SF-36 («социальное функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «психическое здоровье») качество жизни пациентов основной группы было хуже, чем в группе сравнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Медведев А.П., Федоров С.А.* Успешное хирургическое лечение массивной тромбоэмболии легочной артерии с одномоментным протезированием митрального клапана. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2018; 3: 254–260.
2. *Хамнагадаев И.А., Тарбаева Н.В., Булавина И.А., Термосесов С.А., Ильич И.Л., Хамнагадаев И.И., Кармазановский Г.Г., Калашиников В.Ю., Школьникова М.А., Коков Л.С.* Морфологические особенности дистального отдела легочных вен у больных с фибрилляцией предсердий по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019; 1: 57–66.
3. *Лебедев И.С.* Предотвращение эмболии легочных артерий и ее рецидива при венозном тромбозе: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2020. 325.
4. *Медведев А.П., Иванов Л.Н., Широкова О.Р., Широков А.М., Калинина М.Л., Федоров С.А., Юрасова Е.В., Аржанов Н.Б.* Угрожающая парадоксальная эмболия, массивная окклюзия легочной артерии: стратификация риска, тактика лечения. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019; 2: 158–164.
5. *Шарафеев А.З., Глуценко Л.В.* Применение кава-фильтров для профилактики тромбоэмболических осложнений: ожидания и реалии. Вестник современной клинической медицины. 2018, 4: 91–95.
6. *Шарафеев А.З., Глуценко Л.В.* Современные подходы к имплантации кава-фильтров при угрозе тромбоэмболии легочных артерий. Новости хирургии. 2016; 2: 177–183.
7. *Galiè N., Brundage V.H., Ghofrani H.A.* Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2019; 119: 2894–2903.

8. Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабокин В.Е., Ефимова И.П., Драгунов А.Г., Кичигин В.А., Никольский А.В., Табаев Р.Г., Давыденко М.В., Преображенский А.И., Соболев Ю.А. Эффективность процедуры rdn у пациентов с патологией митрального клапана, фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией. Медицинский вестник Башкортостана. 2019; 4: 37–46.
9. Moser K.M., Daily P.O., Peterson K. Thromboendarterectomy for chronic, major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Immediate and long-term results in 42 patients. Ann. Intern. Med. 2010; 107: 560–565.
10. Павлова Л.Е. Обзор зарубежной литературы по проблемам качества жизни и качества населения. М.; 1993. 164.
11. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: Олма-Пресс Звездный мир; 2002. 320.
12. Ware J.E., Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. Journal of Clinical Epidemiology. 1998; 51: 903–912.
13. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Затевахин И.И., Покровский А.В., Карпенко А.А., Золотухин И.А., Сапелкин С.В., Илюхин Е.А., Гаврилов С.Г., Порембская О.Я., Борсук Д.А., Селиверстов Е.И., Алуханян О.А., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Баринов В.Е., Беленцов С.М., Богданец Л.И., Бредихин Р.А., Букина О.В., Плечев В.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2018; 3: 146–240.
14. Липатов Д.О., Плечев В.В. Здоровье населения – важная проблема современности. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2019; 2: 31–34.
15. Тодоров А. Качество жизни. Критический анализ буржуазных концепций. М.; 1980. 510.
16. Aaronson N.K. Quality of life: What is it? How should it be measured? Oncology. 1998; 2: 69–76.
17. Asadi-Lari M., Tamburini M., Gray D. Patients' needs, satisfaction and health related quality of life: Towards a comprehensive model. Health and Quality of Life Outcome. 2004; 2: 32.
18. Белова А.Н., Щенетовой О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антдор; 2002. 440.

Поступила в редакцию 12.03.2021; принята 10.05.2021.

Авторский коллектив

Шарафеев Айдар Зайтунович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургии, акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: aidarch@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3483-7103>.

Глущенко Леонид Витальевич – врач эндоваскулярной диагностики и лечения отделения рентген-ангиографической диагностики и интервенционной хирургии, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432048, Россия, г. Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; e-mail: ileo.glu@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7428-2264>.

Образец цитирования

Шарафеев А.З., Глущенко Л.В. Качество жизни пациентов с имплантированным кава-фильтром. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 2: 46–56. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-46-56.

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH AN INFERIOR VENA CAVA FILTER

A.Z. Sharafeev¹, L.V. Glushchenko²

¹Kazan Federal University, Kazan, Russia;

²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

The aim of the study was to assess the quality of life in patients after endovascular prophylaxis (inferior vena cava filter) and PATE conservative (drug) therapy.

Materials and Methods. The authors examined efficacy of treatment and assessed the quality of life in 226 patients with deep vein thrombosis, IVC thrombosis, and PATE. All the patients underwent medical

treatment at the Ulyanovsk Regional Clinical Hospital in 2006–2016. Patients with IVC filter ($n=91$) were included in the main group. Experimental group consisted of patients undergoing conservative treatment ($n=135$). Hospital patients underwent some diagnostic measures, including Doppler ultrasound, X-ray computed tomography, and echocardiography. MOS 36-Item Short Form Health Survey was used to study the effect of long-term complications on the patients' quality of life.

Results. The number of complaints per patient was higher in the experimental group (6.67) than in the main group (4.13). However, instrumental research methods showed that IVC filter caused secondary complications in 31.11 % of patients from the main group.

In the long-term follow-up, patients from the experimental group rated a number of their health parameters on the mental status scales reliably higher ("social functioning" – 8.1 in the main group and 25.4 in the experimental group, "role-emotional functioning" – 25.3 in the main group and 33.3 in the experimental group, "mental status" – 57.8 in the main group and 70.2 in the experimental group).

Conclusion. Despite a greater number of subjective complaints from the patients of the experimental group, the patients of the main group had more long-term complications, which affected patients' quality of life, namely social functioning, role-emotional functioning and mental status.

Keywords: vascular surgery, IVC filter, pulmonary thromboembolism, floating deep vein thrombosis of the lower extremities.

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

Received 12 February 2021; accepted 10 May 2021.

References

1. Medvedev A.P., Fedorov S.A. Uspeshnoe khirurgicheskoe lechenie massivnoy tromboembolii legochnoy arterii s odnomomentnym protezirovaniem mitral'nogo klapana [Successful surgical treatment of massive pulmonary embolism with simultaneous mitral valve replacement]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2018; 3: 254–260 (in Russian).
2. Khamnagadaev I.A., Tarbaeva N.V., Bulavina I.A., Termosesov S.A., Il'ich I.L., Khamnagadaev I.I., Karmazanovskiy G.G., Kalashnikov V.Yu., Shkol'nikova M.A., Kokov L.S. Morfologicheskie osobennosti distal'nogo otdela legochnykh ven u bol'nykh s fibrillyatsiyey predserdiy po dannym mul'tispiral'noy komp'yuternoy tomografii [Pulmonary vein anatomy variations in patients with atrial defibrillation: Computed tomography study]. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoy diagnostiki*. 2019; 1: 57–66 (in Russian).
3. Lebedev I.S. *Predotvrashchenie embolii legochnykh arteriy i ee retsidiva pri venoznom tromboze* [Prevention of pulmonary embolism and its recurrence in venous thrombosis]: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2020. 325 (in Russian).
4. Medvedev A.P., Ivanov L.N., Shirokova O.R., Shirokov A.M., Kalinina M.L., Fedorov S.A., Yurasova E.V., Arzhanov N.B. Ugrozhayushchaya paradoksal'naya emboliya, massivnaya okklyuziya legochnoy arterii: stratifikatsiya riska, taktika lecheniya [Threatening paradoxical embolism, massive pulmonary artery occlusion: Risk stratification and treatment policy]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2019; 2: 158–164 (in Russian).
5. Sharafeev A.Z., Glushchenko L.V. Primenenie kava-fil'trov dlya profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhneniy: ozhidaniya i realii [Vena cava filter application for prevention of thromboembolic complications: Expectations and realities]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2018, 4: 91–95 (in Russian).
6. Sharafeev A.Z., Glushchenko L.V. Sovremennyye podkhody k implantatsii kava-fil'trov pri ugroze tromboembolii legochnykh arteriy [Modern approaches to implantation of cava filters at life-threatening pulmonary embolism]. *Novosti khirurgii*. 2016; 2: 177–183 (in Russian).
7. Galiè N., Brundage B.H., Ghofrani H.A. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2019; 119: 2894–2903.
8. Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E., Efimova I.P., Dragunov A.G., Kichigin V.A., Nikol'skiy A.V., Tabaev R.G., Davydenko M.V., Preobrazhenskiy A.I., Sobolev Yu.A. Effektivnost' protsedury padn u patsientov s patologiyey mitral'nogo klapana, fibrillyatsiyey predserdiy i vysokoy legochnoy gipertenziyey [Effectiveness of the padn-procedure in patients with high pulmonary hypertension against background of mitral valve dysfunction complicated by atrial fibrillation]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2019; 4: 37–46 (in Russian).

9. Moser K.M., Daily P.O., Peterson K. Thromboendarterectomy for chronic, major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Immediate and long-term results in 42 patients. *Ann. Intern. Med.* 2010; 107: 560–565.
10. Pavlova L.E. *Obzor zarubezhnoy literatury po problemam kachestva zhizni i kachestva naseleniya* [Review of foreign literature on the quality of life and population]. Moscow; 1993. 164 (in Russian).
11. Novik A.A., Ionova T.I. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Research on the quality of life in medicine: Guidelines]. Moscow: Olma-Press Zvezdnyy mir; 2002. 320 (in Russian).
12. Ware J.E., Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1998; 51: 903–912.
13. Stoyko Yu.M., Kirienko A.I., Zatevakhin I.I., Pokrovskiy A.V., Karpenko A.A., Zolotukhin I.A., Sapelkin S.V., Ilyukhin E.A., Gavrilov S.G., Porembskaya O.Ya., Borsuk D.A., Seliverstov E.I., Alukhanyan O.A., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Barinov V.E., Belentsov S.M., Bogdanets L.I., Bredikhin R.A., Bukina O.V., Plechev V.V. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskikh zabolevaniy ven [Russian clinical guidelines for the diagnostics and treatment of chronic venous diseases]. *Flebologiya.* 2018; 3: 146–240 (in Russian).
14. Lipatov D.O., Plechev V.V. Zdorov'e naseleniya – vazhnaya problema sovremennosti [Population health an important current problem]. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2019; 2: 31–34 (in Russian).
15. Todorov A. *Kachestvo zhizni. Kriticheskiy analiz burzhuaznykh kontseptsiy* [Quality of life. Critical analysis of bourgeois concepts]. Moscow; 1980. 510 (in Russian).
16. Aaronson N.K. Quality of life: What is it? How should it be measured? *Oncology.* 1998; 2: 69–76.
17. Asadi-Lari M., Tamburini M., Gray D. Patients' needs, satisfaction and health related quality of life: Towards a comprehensive model. *Health and Quality of Life Outcome.* 2004; 2: 32.
18. Belova A.N., Shchepetovoy O.N. *Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoy reabilitatsii* [Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation]. Moscow: Antidor; 2002. 440 (in Russian).

Received 12 March 2021; accepted 10 May 2021.

Information about the authors

Sharafiev Aydar Zaytunovich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Chair of Surgery, Obstetrics and Gynecology, Kazan Federal University. 420008, Russia, Kazan, Kremlevskaya St., 18; e-mail: aidarch@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3483-7103>.

Glushchenko Leonid Vital'evich, Doctor of Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of X-ray Angiographic Diagnostics and Interventional Surgery, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432048, Russia, Ulyanovsk, Tret'ego Internatsionala St., 7; e-mail: ileo.glu@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7428-2264>.

For citation

Sharafiev A.Z., Glushchenko L.V. Kachestvo zhizni patsientov s implantirovannym kava-fil'trom [Quality of life in patients with an inferior vena cava filter]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2021; 2: 46–56. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-46-56 (in Russian).

УДК 618.5-089.888.61(470-924.71)
DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-57-68

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

О.П. Миклин¹, И.С. Глазков², И.Б. Глазкова²,
З.С. Румянцева¹, Н.А. Резниченко¹, А.А. Горбунов¹

¹ Медицинская академия им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия;

² ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2»,
г. Симферополь, Россия

Операция кесарева сечения является методом, проводимым только при угрожающих состояниях с целью спасения жизни матери и ребенка. Операция должна выполняться только при строгих показаниях врача. В последнее время тенденция к родоразрешению путем кесарева сечения нарастает, однако число летальных исходов не уменьшается.

Цель. Определение частоты абдоминального родоразрешения в г. Симферополь на примере ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2» и оценка возможностей и резервов ее снижения в регионе.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ историй родов по классификации Робсона.

Результаты. Частота кесарева сечения в ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2» в течение 2 лет возросла на 3 %. Было установлено, что резервом снижения данного показателя являются первобеременные и повторнородящие с рубцом на матке и с плодом в головном предлежании. Перспективным может быть также снижение частоты кесарева сечения у беременных с тазовым предлежанием.

Ключевые слова: кесарево сечение, классификация Робсона, Республика Крым.

Введение. Кесарево сечение (КС), впервые примененное как акт отчаяния в попытке сохранить жизнь плоду агонизирующей матери, имеет давнюю историю, сравнимую с историей акушерства вообще.

Пройдя длинный путь совершенствований и преобразований, эта операция стала самой распространенной в акушерской практике. Призванная спасти жизни и здоровье матери и ребенка, операция в течение десятилетий способствовала улучшению основных показателей службы родовспоможения, а именно снижению частоты перинатальной и материнской смертности и заболеваемости. Однако сегодня кесарево сечение становится альтернативой естественным родам, достигая беспрецедентной частоты в частных клиниках некоторых регионов мира. Исследования показали, что 18,6 % всех родов происходят per abdomen. Наибольшие показатели частоты КС (40–50 % и более) отмечены в регионах Ка-

рибского бассейна и стран Латинской Америки (Бразилия, Доминиканская Республика, Мексика и др.). Высокая частота оперативного родоразрешения регистрируется в Северной Америке (32,3 %), Канаде, Германии, Австрии (>25 %). В период с 1990 по 2014 г. глобальный средний уровень КС вырос на 12,5 % (с 6,7 до 19 %), при этом среднегодовой темп роста увеличился на 4,4 % [1].

Стремительный рост частоты абдоминального родоразрешения в мире обусловлен совершенствованием техники операции, уточнением показаний и противопоказаний, оптимизацией анестезиологического обеспечения и послеоперационного выхаживания больных, особенностями правовых взаимоотношений между пациентом и врачом в разных странах. Повышение степени доступа населения к технологическим, экономическим, информационным ресурсам в странах с высоким уровнем социально-экономического развития способ-

ствуется повышению частоты КС «по выбору пациенток». ВОЗ обращает внимание на разницу частоты кесарева сечения на уровне популяции в стране и на уровне стационара: данные разнятся существенно. Так, в Индии в 2015–2016 гг. на уровне популяции рассматриваемый показатель составлял 17,2 %, тогда как в частных клиниках он был в 3 раза выше [2]. В Бразилии высокая частота КС обусловлена социально-экономическим статусом матери и частным финансированием здравоохранения [3]. Мотивацией выбора КС в таких случаях являются боязнь боли в родах, боязнь разрывов промежности, желание иметь лучший план отпуска по беременности и родам, возможность выбора даты родов [4, 5]. Таким образом, возник феномен выполнения КС по «материнскому запросу», без медицинских показаний.

Другой причиной, способствующей росту частоты КС, является однажды проведенная операция КС, в результате которой образуется рубцово-измененная ткань матки, обуславли-

вающая риск разрыва ее в родах и во время беременности, что ограничивает репродуктивный потенциал женщины и диктует необходимость проведения повторных родов также per abdomen [6].

Имеют значение также гипердиагностика состояния плода и недостаточность опыта в ведении сложных родов (современному врачу проще сделать кесарево сечение, чем часами наблюдать женщину и плод в процессе родов и принимать неотложные решения в зависимости от акушерской ситуации). Не последнюю роль играет и коммерциализация родов.

В Российской Федерации операция кесарева сечения традиционно производится только по медицинским показаниям, хотя следует отметить, что в правовом плане есть возможность манипулирования показаниями к операции. Как бы то ни было, частота родоразрешения путем кесарева сечения в целом по РФ в течение последнего десятилетия возросла с 21 до 30 % (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Динамика частоты кесарева сечения в Российской Федерации
Dynamics of caesarean sections in the Russian Federation

Показатель Parameter	2009	2010	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Общее число родов Total number of births, abs.	1724553	1749645	1857891	1900048	1898336	1845659	1649782	1567740
Процент нормальных родов Rate of normal births, %	37,5	37,4	37,7	34	38,4	38,4	37,6	37,3
Количество КС Number of CS, abs.	360264	382858	464945	502885	519194	512628	479359	469642
Процент КС Rate of CS, %	21	21,9	25	26,5	27,3	27,8	29,0	30

И хотя литературные данные свидетельствуют о том, что повышение частоты абдоминального родоразрешения не сопровождается соответствующим снижением материн-

ской и перинатальной заболеваемости и смертности, в РФ отмечена тенденция к снижению этих показателей на фоне роста частоты КС в обсуждаемый период времени (рис. 1).

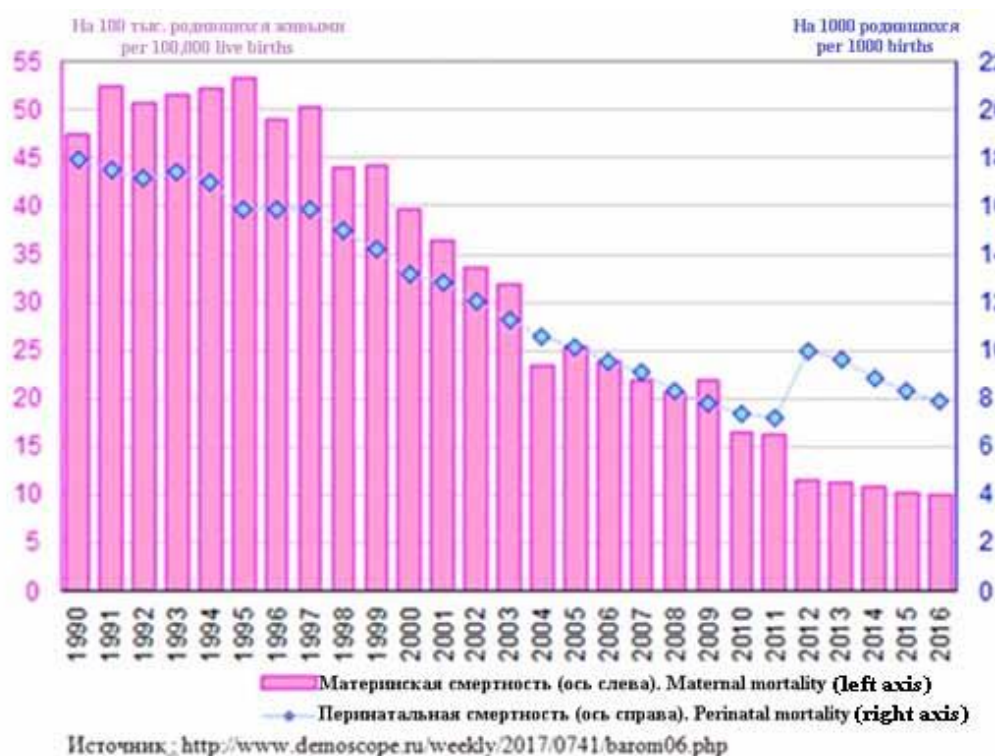


Рис. 1. Перинатальная и материнская смертность в РФ

Fig. 1. Perinatal and maternal mortality in the Russian Federation

При этом очевидно, что снижение патологии матери и плода в перинатальный период обусловлено не только применением оперативного способа родоразрешения.

В Республике Крым частота родоразрешения путем операции кесарева сечения несколько ниже средней по России и варьируется от 18 до 21 % за последние 5 лет (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Динамика частоты кесарева сечения в Республике Крым
Dynamics of caesarean sections in the Republic of Crimea

Показатель Parameter	2014	2015	2016	2017	2018
Общее количество родов Total number of births, abs.	24550	24351	23091	23962	20507
Процент нормальных родов Rate of normal births, %	38,0	59,1	55,2	56,3	49,2
Количество КС Number of CS, abs.	4706	5003	4266	4223	4414
Процент КС Rate of CS, %	19,1	20,5	18,5	20,1	21,5

Уже с конца прошлого века стало ясно, что дальнейшее увеличение частоты абдоминального родоразрешения (свыше 10–15 %) не

сопровождается значимым снижением показателей материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [7, 8].

Анализ показал, что при наличии медицинских показаний к кесареву сечению оно остается эффективным инструментом снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности; доказательств, свидетельствующих о каких-либо преимуществах для матери и ребенка при отсутствии медицинских показаний к этой операции нет [9].

Вместе с тем увеличение частоты кесарева сечения в мире привело к появлению специфических осложнений, снижающих репродуктивную функцию женщины. Рубец на матке, безусловно, ограничивает способность женщины к последующему деторождению. На фоне рубцовых изменений миометрия возникают нарушения сократительной способности матки в родах, что нередко обуславливает необходимость проведения гистерэктомии. За период с 2004 по 2010 г. частота акушерской гистерэктомии возросла с 0,8/1000 до 1,5/1000 [10].

Интерес представляет информация о том, что если на рубеже столетий более 50 % показаний к гистерэктомии составляли гипо- и атонические состояния матки, то в 2011–2014 гг. отмечено резкое увеличение доли приращения и вставания плаценты в область рубца на матке (на 20 %). Частота вставания плаценты увеличивается с ростом частоты кесарева сечения. Женщины с повреждением миометрия в результате абдоминальных родов и последующей имплантацией плаценты в области рубца на матке имеют наибольшую степень риска вставания плаценты. Эти пациентки составляют группу высокого риска смерти от акушерских кровотечений, требуют наибольшего объема реанимационных и реабилитационных мероприятий и включаются в категорию пациенток *near miss* [11, 12]. Как правило, они нуждаются в интенсивном наблюдении и лечении, редко сохраняют репродуктивную функцию, в последующем качество их жизни снижается [12].

За период с 2000 по 2017 г. число КС в мире возросло с 16 млн (12,1 % всех родов) до 29,7 млн (21,1 %). На этом фоне отмечена общая тенденция к снижению материнской смертности, но наблюдается рост частоты материнской смертности вследствие неконтролируемых кровотечений, связанных с аномалиями положения и прикрепления плаценты [13, 14].

Кесарево сечение может привести к смерти или тяжелой материнской и перинатальной заболеваемости вследствие осложненной анестезии, послеоперационных инфекций, кровотечений, приводящих к гистерэктомии. Респираторные расстройства у новорожденных, требующие оксигенотерапии, также чаще встречаются при абдоминальных родах по сравнению с вагинальными. Женщины, рождающие с помощью кесарева сечения, имеют более негативное восприятие своего опыта родов, проявляют худшее родительское поведение и подвергаются более высокому риску послеродового расстройства настроения [15].

Таким образом, при беспрецедентном росте частоты КС в мире эта операция связана с многочисленными краткосрочными и долгосрочными рисками и потенциальными негативными последствиями, влияющими на воспроизводство, здоровье и качество жизни населения. Назрела настоятельная необходимость оптимизации частоты КС и снижения связанных с операцией рисков. В качестве стандартизированной системы оценки, мониторинга и сравнения показателей КС в медицинских учреждениях, поиска путей оптимизации его частоты ВОЗ и FIGO рекомендовали использовать классификацию Микаэля Робсона (2001 г.). Метод заключается в разделении всех случаев родов на 10 групп в зависимости от основных акушерских характеристик: паритета, наличия КС в анамнезе, гестационного возраста, способа начала родов, предлежания плода и количества плодов.

Цель исследования. Оценить частоту абдоминального родоразрешения в г. Симферополь, а также возможности и резервы ее снижения с целью оптимизации родовспоможения и сохранения репродуктивного потенциала женщины.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй родов пациенток ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2» в 2018 и 2019 гг. по классификации Робсона. Всего проанализировано 6593 истории родов, из которых 3081 – 2018 г., 3512 – 2019 г. В качестве метода оценки показателей КС использована стандартная таблица классификации по группам. Критерии, предложенные Робсоном, пред-

ставлены в Рекомендациях по внедрению и использованию операции кесарева сечения М. Робсона (методическое письмо МЗ РФ от 19.02.2019). Все истории родов, взятые в разработку, были разделены на 10 стандартных групп, ни один из случаев не был дублирован при оценке факторов.

Результаты и обсуждение. Изучение показателей КС (табл. 3), проведенных в родильном доме № 2 г. Симферополя (клинический

родильный дом 2-го уровня) в течение 2 лет, показало, что общая частота КС в 2018 и 2019 гг. составила соответственно 16,4 и 19,8 % (по РФ за аналогичный период времени, по данным Медицинского информационно-аналитического центра РФ, – 29–30 %), т.е. повысилась на 3 %, но в целом соответствует рекомендуемым ВОЗ показателям (10–15 %).

Результаты оценки факторов Робсона представлены в табл. 4.

Таблица 3

Table 3

Частота кесарева сечения в ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2»

Frequency of cesarean sections in Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2

Показатель Parameter	2018	2019
Общее количество родов Total number of births, abs.	3078	3512
Количество КС Number of CS, abs.	504	696
Процент КС Rate of CS, %	16,4	19,8

Максимальный вклад в частоту КС внесли следующие группы:

– группа 2, в основном за счет подгруппы 2b (первобеременные, которым КС произведено до начала родовой деятельности). Частота оперативного родоразрешения per abdomen у таких женщин составила почти 99 %;

– группа 4, вклад которой составил 10 % от всего количества КС за изучаемый период времени. При этом наибольшая частота КС отмечена в подгруппе 4b (повторнородящие одним плодом в головном предлежании, без рубца на матке, которые были оперированы до начала родовой деятельности), – 100 %, относительный вклад – 9,3 %;

– группа 5 (все повторнородящие с рубцом на матке после предыдущих родов per abdomen): частота КС в этой группе ожидаемо высока – 96 %, относительный вклад в общую частоту КС – 34 %.

Минимальный вклад в общую частоту КС внесли группы 7–10 по классификации Робсона. Это пациентки с наличием одного или более КС в анамнезе, а также с акушерскими состояниями, каждое из которых само по себе является практически обязательным показателем

к абдоминальному родоразрешению в современных условиях, тем более при наличии еще и рубца на матке, т.е. это женщины, практически «обреченные» на КС.

Несмотря на то что роды считаются физиологическим процессом, на практике это всегда ургентная, во многом непредсказуемая клиническая ситуация, и показания к неотложному хирургическому вмешательству могут возникнуть практически у любой женщины. В процессе обсуждения полученных результатов мы разделили группы, предложенные Робсоном, на две условные категории. В категорию А вошли женщины 1–4-й групп – претендентки на роды естественным путем: перво- и повторнородящие с одноплодной беременностью, головным предлежанием плода, имевшие спонтанное начало родов, либо индукцию родовой деятельности, либо подвергшиеся КС до начала родов по медицинским показаниям. Категорию В (5–10-я группы) составили фактически очевидные кандидатки на КС: все беременные, имеющие в анамнезе одно или более КС, тазовое предлежание либо многоплодие, аномалии положения плода (рис. 2).

Таблица 4

Table 4

Таблица отчета по классификации Робсона

Robson Classification Report Table

Название учреждения: ГБУЗ РК «СКРД № 2» Institution: Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2				Период: 2018–2019 гг. Period: 2018–2019		
1	2	3	4	5	6	7
Группа Group	Кол-во КС в группе Number of CS in the group	Кол-во женщин в группе Number of women in the group	Размер группы (%) Group size (%)	Частота КС в группе (%) Frequency of CS in the group (%)	Абсолютный вклад группы в общую частоту КС (%) Absolute contribution of the group to the overall frequency of CS (%)	Относительный вклад группы в общую частоту КС (%) Relative contribution of the group to the overall frequency of CS (%)
1	144	2686	40,75	5,36	2,18	11,99
2	289	313	4,74	92,33	4,38	24,06
2a	6	27	0,40	22,22	0,09	0,49
2b	283	286	4,33	98,95	4,29	23,56
3	40	2716	41,21	1,47	0,60	3,33
4	121	159	2,41	75,10	1,83	10,07
4a	9	47	0,71	19,14	0,13	0,74
4b	112	112	1,69	100	1,69	9,32
5	411	428	6,49	96,02	6,23	34,22
6	74	80	1,21	92,5	1,12	6,16
7	60	76	1,15	78,94	0,91	4,99
8	22	36	0,54	61,11	0,33	1,83
9	12	13	0,19	92,30	0,18	0,99
10	28	83	1,25	33,73	0,42	2,33
Всего Grand total	Всего КС CS 1201	Всего женщин Women 6590	100 % (99,94 %)	Общая частота КС Overall frequency of CS 18,22 %	Общая частота КС Overall frequency of CS 18,18 %	100 % (99,97 %)

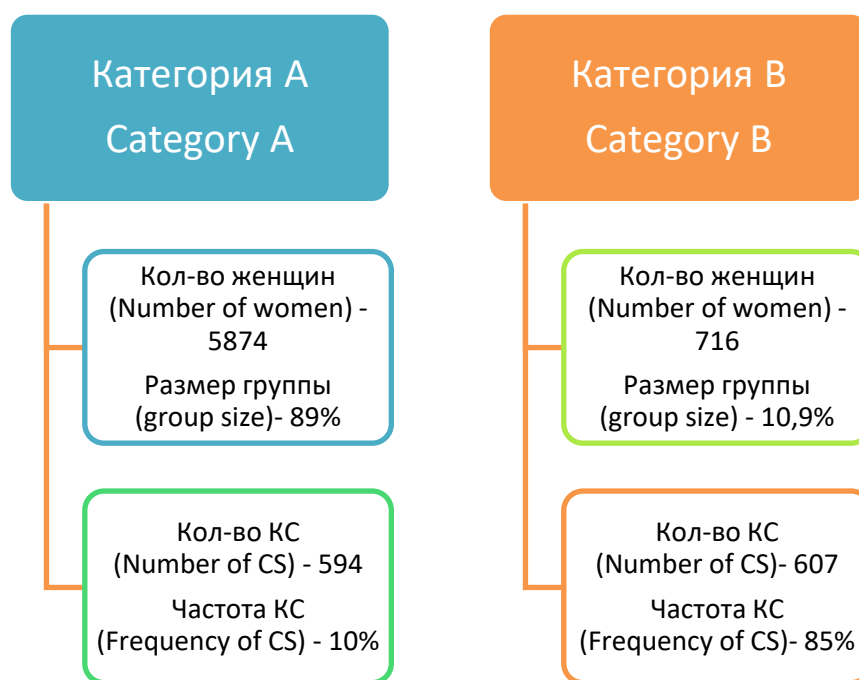


Рис. 2. Кесарево сечение в группах беременных категорий А и В

Fig. 2. Caesarean section in groups of pregnant women, category A and B

Частота КС 85 % в категории женщин (категория В), заведомо, по своим акушерским параметрам, являющихся кандидатками на абдоминальное родоразрешение согласно действующим регламентам, вполне ожидаема и свидетельствует о выполнении действующих рекомендаций и протоколов. Добиться значительного снижения частоты КС у пациенток этой категории сложно и не всегда оправданно, поскольку приоритетом в каждом случае остается здоровье и жизнь матери и ребенка, а кесарево сечение является для них наиболее бережным и безопасным методом родоразрешения. Ведение родов через естественные пути у женщин с рубцом на матке после КС в анамнезе представляет высокую степень риска для матери априори, так как требует сочетания и учета большого количества факторов, благоприятных для родов *per vias naturales*: причин и техники предыдущего КС, состояния рубца на матке, локализации плаценты, состояния фетоплацентарного комплекса, соразмерности плода и матери, уровня ЛПУ, квалификации акушера-гинеколога и т.д. Тем не менее возможности родов

через естественные пути у таких пациенток имеются. Вопрос подлежит глубокому изучению и обсуждению.

Наличие рубца на матке после уже произведенного когда-то кесарева сечения обуславливает в большинстве случаев повторное абдоминальное родоразрешение и дальнейший рост частоты операции. С ним связывают и увеличение числа специфических тяжелых акушерских осложнений. Такие случаи, как многоплодие, косое или поперечное положение плода, разгибательное головное предлежание плода, тазовое предлежание, представляют собой особую акушерскую ситуацию, при которой (даже при отсутствии рубца на матке) наиболее бережным и менее рискованным методом родоразрешения остается кесарево сечение, произведенное в плановом порядке. Поэтому говорить о значимом резерве уменьшения частоты КС в категории В нецелесообразно.

Несомненный интерес в плане снижения частоты КС в категории В представляют беременные с тазовым предлежанием плода без КС в анамнезе, у которых не выявлено види-

мой причины тазового предлежания (сужение, деформация таза матери, крупный плод, аномалии прикрепления плаценты, аномалии развития и положения пуповины, маловодие) и имеет место правильное членорасположение плода. Классическое русское акушерство имеет собственный богатый опыт ведения беременности и родов в тазовом предлежании, четкие показания к выбору срока и метода родоразрешения и уникальные ручные пособия (по Цовьянову), применяющиеся в родах в тазовом предлежании через естественные родовые пути. Возможно, именно эта категория пациенток акушера-гинеколога представляет собой резерв замедления роста КС, что также нуждается в тщательном изучении.

Таким образом, практически все женщины с тазовым предлежанием, независимо от каких-либо составляющих (членорасположение, размер плода и т.д.), подвергаются сегодня абдоминальному родоразрешению, пополняя в будущем категорию кандидаток на повторное КС либо пополняя группы населения, завершающего свою репродуктивную функцию рождением одного ребенка. Разумный подход к ограничению числа КС у этой категории беременных, безусловно, должен способствовать снижению частоты КС при последующих родах.

При оценке условной группы А было выявлено следующее. Данная категория беременных явилась большей по размеру (89 %). Частота КС у беременных составила 10 % (рис. 2), что рекомендовано ВОЗ как оптимальный показатель, способный обеспечить снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (обеспечивающий снижение основных показателей родовспоможения в странах мира). Тем не менее частота КС у перво- и повторнобеременных с одним плодом в головном предлежании, у которых КС произведено до начала родовой деятельности (группы 2 и 4), оказалась очень высока (92 и 75 % соответственно), а относительный вклад пациенток этих групп в общую частоту КС составил 24 и 10 % соответственно. В последующем эти женщины также пополняют категорию пациенток – кандидаток на повторное КС, у которых возможности снижения частоты абдоминальных родов объективно не велики.

Таким образом, в настоящее время КС у первобеременных – весомая причина роста частоты КС в мире.

Оперирование лишь критериями Робсона лишает нас возможности оценивать показания к оперативным родам в каждой группе и в каждом случае конкретно, судить об адекватности выбора того или иного вида родоразрешения. Это делает систему оценки, предложенную Робсоном, недостаточной для построения окончательных выводов о необходимости и степени снижения частоты КС, равно как о мерах, необходимых для ее снижения в отдаленно взятом стационаре, стране и т.д.

Тем не менее наиболее частыми показаниями к операции кесарева сечения до начала родовой деятельности у первородящих, по данным нашего исследования, являются дисфункции плаценты, аномальные головные предлежания плода, кровотечения вследствие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, предлежания плаценты, несоразмерность таза матери и головки плода, патология сократительной способности миометрии и др.

Риск, сопутствующий абдоминальному родоразрешению, у каждой беременной должен быть тщательно оценен на амбулаторном этапе ведения, в соответствии с чем должна проводиться планомерная и обоснованная профилактика КС либо подготовка к плановой операции.

При этом целью врача – акушера-гинеколога является не снижение частоты КС, а достижение наиболее благоприятного исхода беременности как для матери, так и для плода, т.е. снижение показателей перинатальной и материнской заболеваемости и смертности.

Актуальной задачей сегодняшнего дня становится нахождение баланса, который позволит прекратить беспрецедентное увеличение частоты КС и последующую инвалидизацию женщин с развитием специфических осложнений, возникающих вследствие хирургического вмешательства, и в то же время снизить показатели перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. Критерии Робсона дают возможность провести сравнение по стандартизированным показателям, но недостаточны для окончательных выводов.

Выводы:

1. Частота кесарева сечения в Республике Крым по данным 2018–2019 гг. ниже, чем в среднем по России, но имеет тенденцию к росту.

2. При существующем положении вещей частота кесарева сечения будет закономерно увеличиваться, в т.ч. за счет повторных КС из-за наличия рубца на матке после операции в анамнезе.

3. Основными резервами снижения частоты кесарева сечения являются первородящие с одноплодной беременностью в головном предлежании, у которых необходимо кон-

тролировать выбор показаний к абдоминальному родоразрешению, а также первобеременные с одноплодной беременностью в тазовом предлежании.

4. Возможно снижение частоты кесарева сечения у женщин с рубцом на матке после КС в анамнезе, что требует обсуждения и выработки четкого регламента по выбору метода родоразрешения в каждом конкретном случае.

5. Дальнейшее детальное изучение каждой из представленных групп резерва поможет сформулировать окончательные выводы о мерах по снижению роста частоты КС в РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Betrán A.P., Ye J., Moller A.-B.* The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990–2014. *PLoS ONE*. 2019; 11 (2): e0148343. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743929> (дата обращения: 10.03.2020). DOI: 10.1371/journal.pone.0148343.
2. *Singh P., Hashmi G., Swain P.K.* High prevalence of cesarean section births in private sector health facilities- analysis of district level household survey-4 (DLHS-4) of India. *BMC Public Health*. 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946478> (дата обращения: 10.03.2020). DOI: 10.1186/s12889-018-5533-3.
3. *Alonso B.D., da Silva F.M.B., Latorre M. Do R.D.* Caesarean birth rates in public and privately funded hospitals: a cross-sectional study. *Revista de Saúde Pública*. 2017; 51: 101. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697922> (дата обращения: 10.03.2020). DOI: 10.11606/S1518-8787.2017051007054.
4. *Loke A.Y., Davies L., Li S.F.* Factors influencing the decision that women make on their mode of delivery the Health Belief Model. *BMC Health Serv Res*. 2015; 15: 274. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4506759> (дата обращения: 10.03.2020). DOI: 10.1186/s12913-015-0931-z.
5. *Dina Samir G.D., Lamiaa ELSayed F., Amany Hussein R.* Factors influencing the decision-making process regarding mode of delivery among women attending primary health care units in Ismailia district. *International Journal of Advanced Community Medicine*. 2019; 2 (2): 34–42.
6. *Оленев А.С., Вученович Ю.Д., Новикова В.А.* Разрыв матки и риски near miss. *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение*. 2019; 7 (3): 55–63. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13008.
7. *Betran A.P., Torloni M.R.* What is the optimal rate of caesarean section at population level? A systematic review of ecologic studies. *Reprod. Health*. 2015; 12 (1): 57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496821> (дата обращения: 10.03.2020). DOI: 10.1186/s12978-015-0043-6.
8. *Ye J., Zhang J., Mikolajczyk R.* Association between rates of caesarean section and maternal and neonatal mortality in the 21st century: a worldwide population-based ecological study with longitudinal data. *BJOG*. 2016; 123 (5): 745–753. DOI: 10.1111/1471-0528.13592.
9. WHO Statement on Caesarean Section Rates. World Health Organization. 2015: 1–8. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO_RHR_15.02_eng.pdf?sequence=1 (дата обращения: 10.03.2020).
10. *Xiao-Yu Pan, Yu-Ping Wang, Zheng Zheng.* A Marked Increase in Obstetric Hysterectomy for Placenta. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2015; 128 (16): 2189–2193. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717972> (дата обращения: 10.03.2020). DOI: 10.4103/0366-6999.162508.

11. *Maswime S., Buchmann E.* A systematic review of maternal near miss and mortality due to postpartum hemorrhage. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2017; 137 (1): 1–7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28099749> (дата обращения: 10.03.2020). DOI: 10.1002/ijgo.12096.
12. *Sotunsa J.O., Adeniyi A.A., Imaralu J.O.* Maternal near-miss and death among women with postpartum haemorrhage: a secondary analysis of the Nigeria Near-miss and Maternal Death Survey. *BJOG.* 2019; 126, Suppl 3: 19–25. URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.15624> (дата обращения: 10.03.2020). DOI: 10.1111/1471-0528.15624.
13. *Hasegawa J., Katsurag, S., Tanaka H.* Decline in maternal death due to obstetric hemorrhage between 2010 and 2017 in Japan. *Scientific Reports.* 2019; 9 (1): 11026. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31363105> (дата обращения: 10.03.2020). DOI: 10.1038/s41598-019-47378-z.
14. *Nousheen Khan, Sweety Kumari, Shalini Malhotra, Muna Khalfan.* Placenta Percreta Causing Maternal Collapse due to Uterine Rupture in Third Trimester of Pregnancy: Case Report. *Biomedical Journal of Scientific & Technical research.* 2019; 21, Is. 2: 15671–15673. URL: <https://biomedres.us/pdfs/BJSTR.MS.ID.003563.pdf> (дата обращения: 10.03.2020). DOI: 10.26717/BJSTR.2019.21.003563.
15. *Smith V., Gallagher L., Carroll M.* Antenatal and intrapartum interventions for reducing caesarean section, promoting vaginal birth, and reducing fear of childbirth: An overview of systematic reviews. *PLoS One.* 2019; 14 (10). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6812784> (дата обращения: 10.03.2020). DOI: 10.1371/journal.pone.0224313.

Поступила в редакцию 02.04.2021; принята 28.05.2021.

Авторский коллектив

Миклин Олег Петрович – кандидат медицинских наук, доцент, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295007, Россия, г. Симферополь, пр. Академика Вернадского, 4; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7739-4608>.

Глазков Илья Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2». 295034, Россия, г. Симферополь, ул. Б. Хмельницкого, 16; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7432-5161>.

Глазкова Ирина Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, врач, ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2». 295034, Россия, г. Симферополь, ул. Б. Хмельницкого, 16; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3636-9729>.

Румянцева Зоя Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295007, Россия, г. Симферополь, пр. Академика Вернадского, 4; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1711-0210>.

Резниченко Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295007, Россия, г. Симферополь, пр. Академика Вернадского, 4; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-00030-3396-1046>.

Горбунов Александр Андреевич – студент 4 курса, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295007, Россия, г. Симферополь, пр. Академика Вернадского, 4; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2886-6178>.

Образец цитирования

Миклин О.П., Глазков И.С., Глазкова И.Б., Румянцева З.С., Резниченко Н.А., Горбунов А.А. Кесарево сечение: проблемы и перспективы в Республике Крым. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2021; 2: 57–68. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-57-68.

CAESAREAN SECTION: PROBLEMS AND PROSPECTS IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

O.P. Miklin¹, I.S. Glazkov², I.B. Glazkova², Z.S. Rummyantseva¹,
N.A. Reznichenko¹, A.A. Gorbunov¹

¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

²Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2

Caesarean section (CS) is a surgical procedure performed only in critical conditions to save the life of a mother and a child. The operation should be performed only if clinically indicated. Recently, the rate of cesarean sections is growing, but the number of deaths is not decreasing.

The purpose of the study is to examine the frequency of abdominal delivery in Simferopol, Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2, to assess the possibilities and reserves for CS reduction in the region.

Methods. The authors used retrospective analysis of birth histories according to Robson classification.

Results. In 2018–2019 the frequency of cesarean sections in Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2 increased by 3 %. It was found out that primigravida and multipara with a uterine scar in the cephalic presentation are a reserve to decrease the indicator. It may also be promising to reduce the incidence of cesarean section in pregnant women with breech presentation.

Keywords: caesarean section, Robson classification, Republic of Crimea.

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

References

1. Betrán A.P., Ye J., Moller A.-B. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990–2014. *PLoS ONE*. 2019; 11 (2): e0148343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743929> (accessed: March 10, 2020). DOI: 10.1371/journal.pone.0148343.
2. Singh P., Hashmi G., Swain P.K. High prevalence of cesarean section births in private sector health facilities- analysis of district level household survey-4 (DLHS-4) of India. *BMC Public Health*. 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946478> (accessed: March 10, 2020). DOI: 10.1186/s12889-018-5533-3.
3. Alonso B.D., da Silva F.M.B., Latorre M. Do R.D. Caesarean birth rates in public and privately funded hospitals: a cross-sectional study. *Revista de Saúde Pública*. 2017; 51: 101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697922> (accessed: March 10, 2020). DOI: 10.11606/S1518-8787.2017051007054.
4. Loke A.Y., Davies L., Li S.F. Factors influencing the decision that women make on their mode of delivery the Health Belief Model. *BMC Health Serv Res*. 2015; 15: 274. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4506759> (accessed: March 10, 2020). DOI: 10.1186/s12913-015-0931-z.
5. Dina Samir G.D., Lamiaa ELSayed F., Amany Hussein R. Factors influencing the decision-making process regarding mode of delivery among women attending primary health care units in Ismailia district. *International Journal of Advanced Community Medicine*. 2019; 2 (2): 34–42.
6. Olenev A.S., Vuchenovich Yu.D., Novikova V.A. Razryv matki i riski near miss [Uterine rupture and near miss risks]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti mneniya, obuchenie*. 2019; 7 (3): 55–63. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13008 (in Russian).
7. Betran A.P., Torloni M.R. What is the optimal rate of caesarean section at population level? A systematic review of ecologic studies. *Reprod. Health*. 2015; 12 (1): 57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496821> (accessed: March 10, 2020). DOI: 10.1186/s12978-015-0043-6.
8. Ye J., Zhang J., Mikolajczyk R. Association between rates of caesarean section and maternal and neonatal mortality in the 21st century: a worldwide population-based ecological study with longitudinal data. *BJOG*. 2016; 123 (5): 745–753. DOI: 10.1111/1471-0528.13592.
9. WHO Statement on Caesarean Section Rates. *World Health Organization*. 2015: 1–8. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO_RHR_15.02_eng.pdf?sequence=1 (accessed: March 10, 2020).

10. Xiao-Yu Pan, Yu-Ping Wang, Zheng Zheng. A Marked Increase in Obstetric Hysterectomy for Placenta. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2015; 128 (16): 2189–2193. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717972> (accessed: 10.03.2020). DOI: 10.4103/0366-6999.162508.
11. Maswime S., Buchmann E. A systematic review of maternal near miss and mortality due to postpartum hemorrhage. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2017; 137 (1): 1–7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28099749> (accessed: 10.03.2020). DOI: 10.1002/ijgo.12096.
12. Sotunsa J.O., Adeniyi A.A., Imaralu J.O. Maternal near-miss and death among women with postpartum haemorrhage: a secondary analysis of the Nigeria Near-miss and Maternal Death Survey. *BJOG*. 2019; 126, Suppl 3: 19–25. Available at: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.15624> (accessed: March 10, 2020). DOI: 10.1111/1471-0528.15624.
13. Hasegawa J., Katsurag, S., Tanaka H. Decline in maternal death due to obstetric hemorrhage between 2010 and 2017 in Japan. *Scientific Reports*. 2019; 9 (1): 11026. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31363105> (accessed: March 10, 2020). DOI: 10.1038/s41598-019-47378-z.
14. Nousheen Khan, Sweety Kumari, Shalini Malhotra, Muna Khalfan. Placenta Percreta Causing Maternal Collapse due to Uterine Rupture in Third Trimester of Pregnancy: Case Report. *Biomedical Journal of Scientific & Technical research*. 2019; 21, Issue 2: 15671–15673. Available at: <https://biomedres.us/pdfs/BJSTR.MS.ID.003563.pdf> (accessed: March 10, 2020). DOI: 10.26717/BJSTR.2019.21.003563.
15. Smith V., Gallagher L., Carroll M. Antenatal and intrapartum interventions for reducing caesarean section, promoting vaginal birth, and reducing fear of childbirth: An overview of systematic reviews. *PLoS One*. 2019; 14 (10). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6812784> (accessed: March 10, 2020). DOI: 10.1371/journal.pone.0224313.

Received 02 April 2021; accepted 28 May 2021.

Information about the authors

Miklin Oleg Petrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295007, Russia, Simferopol, Akademik Vernadsky Ave., 4; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7739-4608>.

Glazkov Il'ya Sergeevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Physician, Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2. 295034, Russia, Simferopol, B. Khmel'nitsky St., 16; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7432-5161>.

Glazkova Irina Borisovna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2. 295034, Russia, Simferopol, B. Khmel'nitsky St., 16; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3636-9729>.

Rumyantseva Zoya Sergeevna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Vice Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295007, Russia, Simferopol, Akademik Vernadsky Ave., 4; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1711-0210>.

Reznichenko Natal'ya Anatol'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295007, Russia, Simferopol, Akademik Vernadsky Ave., 4; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-00030-3396-1046>.

Gorbunov Aleksandr Andreevich, 4th year student, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295007, Russia, Simferopol, Akademik Vernadsky Ave., 4; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2886-6178>.

For citation

Miklin O.P., Glazkov I.S., Glazkova I.B., Rumyantseva Z.S., Reznichenko N.A., Gorbunov A.A. Kesarevo sechenie: problemy i perspektivy v Respublike Krym [Caesarean section: Problems and prospects in the Republic of Crimea]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 2: 57–68. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-57-68 (in Russian).

УДК 616-037.97

DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-69-82

ОСОБЕННОСТИ ЭЭГ-ДИАГНОСТИКИ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Д.И. Чиж, Е.В. Петрова,
В.С. Мужиков, Е.Н. Обедкина

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

Расстройства аутистического спектра в настоящее время занимают все большую нишу в структуре детских заболеваний и, по мнению некоторых специалистов, принимают масштабы эпидемии. В отличие от многих других известных расстройств расстройства аутистического спектра не имеют четкого единого механизма ни на клеточном, ни на молекулярном, ни на структурном уровнях. В настоящее время имеется большое количество работ, посвященных данной теме, но ученые так и не пришли к единому мнению об истинной причине.

Несмотря на схожую клиническую картину этиопатогенетические механизмы развития данных расстройств могут быть различными: от явлений дизонтогенеза и генетических мутаций до влияния экзогенных факторов. В данной статье представлены ЭЭГ-паттерны при различных фенотипах и причинах возникновения аутистических расстройств. Прослежена функциональная изменчивость работы мозга в различные стадии заболевания. В ЭЭГ-картине аутистических нарушений при синдроме Мартина – Белла, синдроме Ретта и атипичном детском психозе преобладает тета-ритм, как длительно, так и во взаимосвязи с периодами регресса, что дает возможность предполагать, что данный паттерн присущ тяжелым аутистическим расстройствам. При более легких расстройствах аутистического спектра или в периоды ремиссии увеличивается индекс бета-ритма, наблюдается нарастание сенсомоторного ритма. Альфа-ритм зачастую носит нерегулярный характер и несколько отстает по частотным характеристикам от возрастных норм. Наличие альфа-ритма свидетельствует о благоприятном прогнозе у пациентов с РАС. Прослежена функциональная изменчивость работы мозга в различные стадии заболевания.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, аутизм, ЭЭГ, синдром Каннера, синдром Аспергера, синдром Ретта, инфантильный психоз, атипичный аутизм, зеркальные нейроны, мю-ритм.

Введение. Расстройства аутистического спектра (РАС) являются наиболее сложным вопросом в детской психоневрологии, так как, не смотря на схожую клиническую картину, обладают широкой гетерогенностью фенотипов и различными этиопатогенетическими вводимыми. В группе РАС выделяют непсихотический эволютивно-конституциональный аутизм при синдроме Аспергера, аутизм Каннера, инфантильный психоз, атипичный детский психоз и другие типы расстройств. В последние годы распространенность РАС значительно выросла. Знание нарушений и раннее выявление патодинамических процессов когнитивных, психических, сенсорных и других сфер становится все более актуальным.

ЭЭГ-мониторирование – одно из наиболее простых и безопасных исследований

функциональной активности и зрелости коры головного мозга ребенка. ЭЭГ дает возможность исследовать особенности нейродинамики мозга при РАС, способствует уточнению клинических вариантов и прогноза, а также позволяет изучать нейрофизиологические механизмы развития аутизма. Клинические наблюдения и научные исследования подтверждают значительную гетерогенность фенотипов аутистических расстройств, при этом ЭЭГ может помочь в дифференциальной диагностике РАС, особенно в уточнении механизмов патологического развития [1–3].

Говоря о расстройствах аутистического спектра, необходимо учитывать не только наличие клинических аутистических паттернов, но и этиологические и патогенетические механизмы их развития. В структуре РАС пре-

обладают явления дизонтогенеза в сочетании с позитивными психопатологическими симптомами, что также тормозит развитие психоинтеллектуальных функций в дальнейшем [4]. В литературе имеется много данных по электроэнцефалографическим коррелятам у пациентов с шизофренией [5–8]. На основании этих данных можно судить о некотором сходстве механизмов возникновения когнитивного дефекта у больных шизофренией и РАС с позитивной симптоматикой.

Целью исследования было изучение основных положений в ЭЭГ-диагностике расстройств аутистического спектра, обозначение возможности распознавания различных фенотипов, механизмов возникновения и тяжести течения расстройств аутистического спектра в зависимости от особенностей данных ЭЭГ-записей.

Альфа-ритм

Альфа-ритм является «когнитивным» спектром мощности биоэлектрической активности.

У здоровых детей в норме с возрастом тета- и дельта-частоты сменяются доминирующими альфа- и бета-диапазонами. Для детей с расстройством аутистического спектра характерен выраженный прирост бета-активности в сочетании со сниженным спектром альфа-ритма как по частоте, так и по амплитуде [9]. Основной ритм дезорганизованный, слабо модулированный. При выполнении теста на когнитивную нагрузку (счет) у детей с РАС в возрасте до 8 лет обнаруживается существенная асимметрия распределения альфа-ритма в затылочных отделах с амплитудным и частотным акцентом справа. Это может свидетельствовать о задержке функционального развития коры [9], так как такая ЭЭГ-картина наблюдается в норме у 3–5-летних детей, или же указывать на сниженный ответ нейронных сетей правого полушария [10]. Между тем такое распределение альфа-ритма описано у взрослых с диагнозом «шизофрения» и негативными симптомами [11]. Вместе с тем при усилении когнитивной нагрузки в норме мощность альфа-диапазона возрастает, в то время

как у детей с РАС такие изменения не наблюдаются. Реакция активации у детей с РАС соответствует реакции активации младенцев [4].

Бета-ритм

Усиление бета-активности связано с микроструктурными диффузными изменениями в мозге, что типично для микроангиопатий, последствий перенесенных инфекций и черепно-мозговых травм. По данным С.В. Панюшкиной, изменения в бета-полосе частот отражают нарушения дофаминергического и норадренергического обмена [12]. Из этого можно сделать вывод, что основным звеном, определяющим изменения психической деятельности у больных с расстройствами аутистического спектра, является нарушение нейромедиаторного обмена, которое усиливается во время обострения процесса и уменьшается в стадии ремиссии [13]. Увеличение индекса представленности диапазонов бета-2-ритма (15–20 Гц) и бета-3-ритма (18–40 Гц) зачастую связано с гиперкинетическим синдромом и беспокойством у детей с РАС (рис. 1).

Мю-ритм. Гипотеза зеркальных нейронов

По данным V. Gallese, A. Goldmam, на основе ЭЭГ-исследования можно судить об активности зеркальных нейронов (mirrorneurosystem, англ). Они осуществляют подражательное поведение и формируют навыки коммуникации [5]. С их работой связано возникновение мю-ритма в проекции сенсомоторной области. Роландический мю-ритм частотой 8–13 Гц наиболее выражен в состоянии покоя [6]. При здоровом функционировании мю-ритм подавляется не только при выполнении собственных действий, но и при их представлении или наблюдении за чьими-то движениями. При расстройствах аутистического спектра мю-ритм подавляется только при условии выполнения собственных движений; при наблюдении или воображении действий угасания данного ритма не наблюдается [14]. Однако L. Ruyschaert, S. Sowden et al. демонстрируют нормальное функционирование зеркальных нейронов при некоторых формах РАС [15, 16].

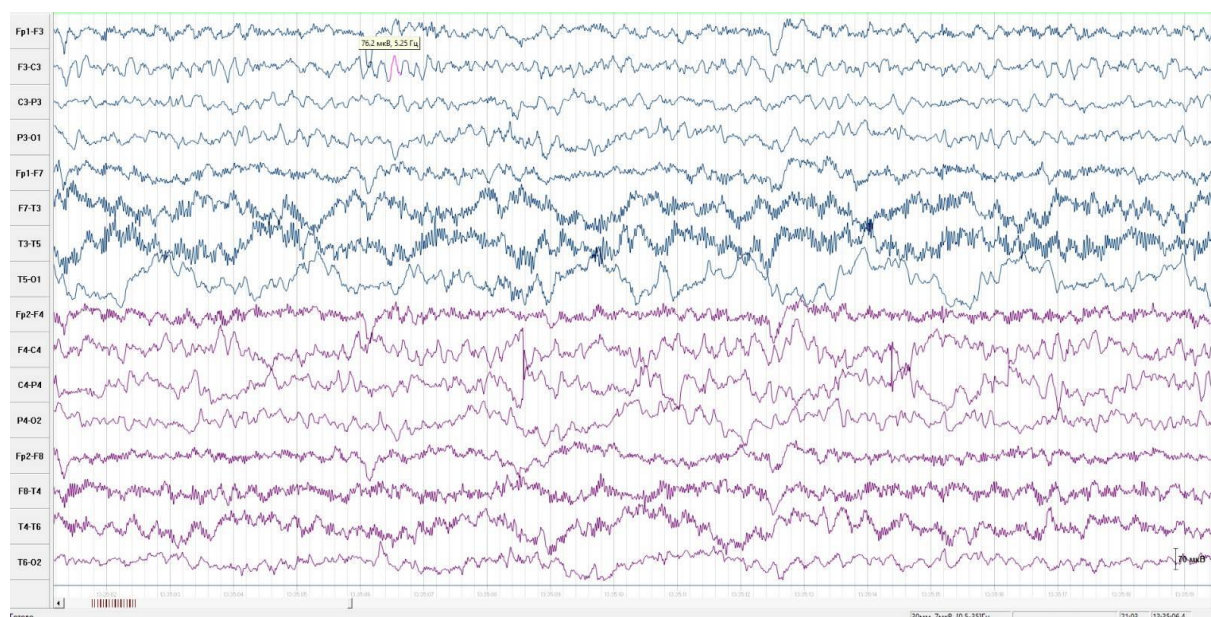


Рис. 1. Увеличение индекса бета-активности у пациента с расстройством аутистического спектра (М., 5 лет, инфантильный психоз (из личного архива авторов))

Fig. 1. Increased beta activity index in a patient with autism spectrum disorder (M., 5 years old, infantile psychosis (from the authors' personal archive))

Гамма-ритм

Среди психоневрологических расстройств у больных с расстройством аутистического спектра ведущее место занимает нарушение интеграции поступающей информации. Причиной тому могут быть утрата связи между локальными нейронными сетями или же излишние связи внутри одной сети [9]. Процесс обработки информации и связывание ее в единое целое на ЭЭГ-картине отражается в виде высокочастотных синхронных гамма-ритмов частотой 30–60 Гц, а по некоторым данным 20–90 Гц [1, 11]. В норме гамма-ритм максимально представлен в левой затылочной и правой лобно-центральной областях и в меньшей степени в правом затылочном и билатерально в височных отделах [9, 11]. Данное распределение свидетельствует о вовлеченности гамма-ритма в процесс вербального контроля мыслительной деятельности и в социально значимые действия. Согласно исследованиям, у детей с РАС гамма-ритм не обнаруживает изменений характеристик при когнитивной нагрузке ни в локализации, ни в мощности [9].

Тета-ритм

Нарушение межполушарных связей различных отделов коры у больных с РАС хорошо видно при когнитивной нагрузке [3].

В исследовании A. Chan et al. показано, что при выполнении когнитивного задания (узнавание лиц) у лиц с аутистическим расстройством наблюдается повышение меж- и интраполушарной асимметрии тета-ритма в фронтально-заднем направлении в левом полушарии, тогда как у здоровых лиц данный паттерн был представлен в правом полушарии. Авторами настоящей статьи также регистрируется данный феномен (рис. 2). Кроме того, A.S. Chan, Y.M.Y. Han, S.L. Sze et al. выявлено наличие гиперфункциональных связей в тета-диапазоне, что объясняет снижение эффективности мнестических процессов [17].

Синдром Каннера

У больных с синдромом Каннера отмечается нарушение и неравномерность созревания психической, моторной, речевой и эмоциональной сфер жизни. Интеллект у детей с синдромом Каннера выраженно снижен. Однако в возрасте 5–6 лет наступает некоторая компенсация и симптоматика относительно сглаживается.

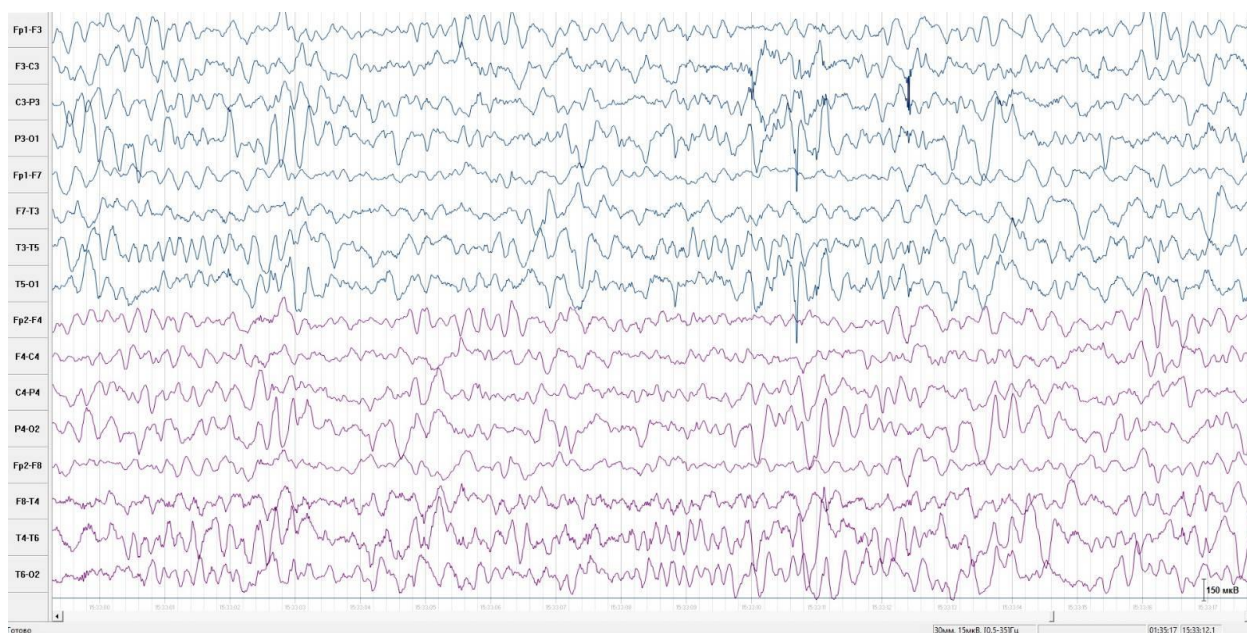


Рис 2. Неритмичная тета-активность у пациента с расстройством аутистического спектра в левом полушарии с амплитудным акцентом в теменно-затылочном отделе мозга (К., 6 лет, эндогенный атипичный детский психоз (из личного архива авторов))

Fig. 2. Abnormal theta activity in a patient with autism spectrum disorder in the left hemisphere with an amplitude accent in the parieto-occipital region of the brain. (K., 6 years old, endogenous atypical childhood psychosis (from the authors' personal archive))

При динамическом ЭЭГ-исследовании в раннем возрасте (до 3 лет) обращает на себя внимание задержка формирования электрогенеза, выражающаяся в отсроченном возникновении предшественника альфа-ритма, его частотном и амплитудном снижении, задержка формирования физиологических паттернов сна и нарушение созревания архитектурной карты сна. В 3–5 лет ЭЭГ-картина дезорганизована, представлена диффузной тета- и дельта-активностью. В 20 % случаев регистрируется доминирование ритмической тета-активности. Альфа-ритм нерегулярный, без четкого зонального градиента, снижен по амплитуде [18]. В среднем составляет 7–8 Гц. С 5 до 8 лет основной ритм становится более упорядоченным, частота альфа-ритма нарастает до 9–10 Гц. В этот период выявляется усиление бета-активности по сравнению со здоровыми детьми [19].

Синдром Аспергера

В возрасте 3–4 лет примерно у половины пациентов с синдромом Аспергера наблюдается опережение в созревании биоэлектрической активности мозга [20].

В затылочно-теменных отделах отмечается доминирование частоты альфа-ритма 9,5–10,0 Гц при нормальных спектральных характеристиках.

По мере взросления данный феномен сглаживается, возраст «догоняет» частоту альфа-ритма. В течение нескольких лет Н.Л. Горбачевской, Е.Ю. Давыдовой и др. проводилось лонгитудинальное исследование пациентов с синдромом Аспергера, обладающих высокими интеллектуальными способностями. Было выявлено, что у данной когорты пациентов также наблюдалась задержка формирования альфа-ритма в сравнении с контрольной группой здоровых детей того же возраста. У одаренных детей с синдромом Аспергера преобладает альфа-ритм сниженной частоты (альфа-1-диапазон) [18].

Также в большинстве случаев регистрируется увеличение индекса представленности и амплитуды бета-ритма во всех отведениях [21]. Тета- и дельта-ритмы остаются в пределах возрастной нормы.

Эпилептиформная активность у пациентов с синдромом Аспергера встречается редко [22].

Пик-волна и чередование «острая волна – медленная волна» регистрируются в правых височных областях, иногда с билатеральным распространением на левое полушарие. При последующем динамическом наблюдении пациентов с РАС эпилептиформная активность может пропадать и появляться вновь, причем ее появление коррелирует с уменьшением выраженности психопатологических синдромов в клинической картине пациентов.

Синдром Мартина – Белл (СМБ)

В структуре данного синдрома чаще наблюдается задержанный онтогенез (74 %), реже – диссоциированный (26 %). Это обуславливает и разность клинических проявлений. При синдроме Мартина – Белл расстройство аутистического спектра встречается в 60 % случаев [7, 23, 24].

Доминирующий ритм у пациентов с СМБ с возраста 2–3 лет находится в диапазоне 5–8 Гц (преимущественно тета-диапазон) диффузно с преобладанием в центрально-теменных областях и подавляется при выполнении моторных тестов. В дальнейшем степень выраженности тета-ритма зависит от остроты состояния: в стадии регресса выраженность тета-ритма увеличивается, а индекс представленности и спектр альфа-ритма резко снижается (если альфа-ритм был сформирован). В период ремиссии наблюдаются уменьшение индекса тета-ритма и нарастание альфа-диапазона [25].

На кататонической стадии в ЭЭГ-картине наблюдается усиление бета-ритма.

Сенсомоторный ритм в центрально-теменных отделах может появляться в соответствии с возрастом (в пубертатный период).

В большинстве случаев затылочный альфа-ритм отсутствует, могут встречаться лишь единичные сгруппированные волны. Если альфа-ритм ранее был представлен слабо, то в стадии ремиссии зачастую наблюдается реакция усиления ритма в ответ на световой раздражитель в альфа-диапазоне. Данный ЭЭГ-феномен считается положительным признаком в динамике состояния. Нормальный альфа-ритм с отсутствием преобладающих тета-волн встречается только в 15 % случаев [18]. Анализ возрастной динамики показы-

вает, что у детей до 15 лет альфа-ритм не выражен, преобладает активность тета-диапазона. В подростковом возрасте индекс представленности тета-диапазона падает, и к 20 годам у больных наблюдается «уплощенный» рисунок ЭЭГ со сглаженными зональными различиями. Альфа-ритм восстанавливается только в том случае, если он был развит ранее. По наблюдениям Н.Л. Горбачевской, тета-активность регистрируется не только у пациентов с мутацией гена FMR-1, но и у пациентов с премутацией в дошкольном возрасте, а также у женщин – носительниц мутации и коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений [18].

Синдром Ретта (СР)

Для клинической картины течения синдрома Ретта характерна стадийность [26, 27].

Первая стадия – аутистическая (до 1,5 года). Альфа-ритм неустойчивый, частотой 8 Гц, микшируемый с тета-волнами 4–7 Гц в затылочных областях. В целом зональные различия сохранены и не отличаются от ЭЭГ-картины здоровых детей.

Вторая стадия – регресс (1,5–3 года). Отмечается отчетливая редукция альфа-ритма, наблюдается общее снижение амплитуды всех частотных диапазонов (наиболее выражено в альфа-1-диапазоне). Основной ритм представлен короткими фрагментами низкоамплитудных колебаний неравномерной частоты 7–11 Гц, вплоть до появления тета-активности в затылочных отделах, подавляемой открытием глаз (функциональный аналог альфа-ритма). Однако стоит уточнить, что чем меньше моторный и речевой дефицит, тем меньше представлена тета-активность и больше выражена активность альфа- и бета-ритмов.

Третья стадия – псевдостационарная (5–6 лет). Сохраняется значительная редукция затылочного альфа-ритма несмотря на относительную стабилизацию клинической картины. Отмечается усиление индекса тета-активности (4–6 Гц) и его преобладание в теменно-центральных отделах. Данная активность подавляется при движениях (функциональный сенсомоторный ритм). Также в этой стадии наблюдаются эпизоды эпилептиформ-

ной активности, нередко сопровождаемые судорожными проявлениями.

Эндогенный атипичный детский психоз (АДП)

Данное расстройство также характеризуется стадийностью развития, как и СР, однако их ЭЭГ-признаки различаются.

Первая стадия – аутистическая. Наблюдается снижение амплитуды биопотенциалов, нарастает индекс бета-активности, сглаживаются зональные различия. Устойчивого альфа-ритма не наблюдается, регистрируются лишь фрагменты частотой 8 Гц. Эпилептиформная активность не регистрируется.

Вторая стадия – регресс. В период резко кататонического регресса появляется значительное диффузное нарастание тета-ритма 5–7 Гц с преобладанием в теменных и теменно-центральных отделах. Сохраняется повышенный индекс бета-активности. В состоянии спокойного бодрствования в затылочных отделах регистрируются очаги формирования альфа-ритма частотой 8–9 Гц, однако его выраженность коррелирует с тяжестью состояния.

Третья стадия – кататоническая. Тета-ритм редуцируется, увеличивается индекс альфа-ритма. Диффузная бета-активность остается избыточной. ЭЭГ-картина на данной стадии явно зависит от состояния пациента [28]. При регрессивно-кататонических приступах на ЭЭГ-картине во всех отделах коры выражен тета-ритм и регрессирован альфа-ритм (данная ЭЭГ-картина трудноотличима от таковой при синдроме Ретта). В состоянии ремиссии отмечаются значительная редукция тета-ритма и увеличение выраженности альфа-ритма. При повторных кататонических приступах тета-активность может переходить в дельта-активность с последующим ослаблением альфа-активности в период ремиссии.

Инфантильный психоз

В отличие от АДП при инфантильном психозе на ЭЭГ-картине никогда не регистрируется выраженная ритмичная тета-активность. Альфа-ритм чаще регистрируется в соответствии с возрастными нормами, однако зачастую носит нерегулярный характер.

Бета-активность имеет больший индекс представленности, чем у здоровых пациентов в соответствующих возрастных группах, и ее

вариабельность коррелирует с текущим состоянием пациента.

По окончании кататонического приступа и при замещении его вторичным гиперкинетическим синдромом на ЭЭГ-картине уменьшается индекс бета-ритма. В это время в теменно-центральных отделах нарастает представленность сенсомоторного ритма, превышающего по своим спектральным характеристикам норму, а также зачастую превосходящего альфа-ритм по индексу и спектру.

Аутизм и эпилепсия

Также в некоторых случаях приобретенное аутистическое расстройство зачастую обуславливает возникшая на определенном этапе онтогенеза эпилептиформная активность. Согласно литературным данным 58 % людей с аутизмом перенесли минимум один судорожный приступ, а субклиническая активность в ЭЭГ-картине у лиц с аутистическими расстройствами составляет 20–46 % [4, 29].

Наиболее часто эпилептиформная активность, дезинтегрирующая нейронные связи, возникает во сне во второй стадии медленного сна в височных и теменных отделах. Индекс представленности такой активности очень высокий, однако иктальной клинической картины при этом не наблюдается. На сегодняшний день известно, что именно в медленном сне происходит «форматирование» памяти и активация лимфатической системы мозга для удаления эксайтотоксичных веществ, таких как бета-амилоид, глутамат. Также продолженная эпилептиформная активность во время сна приводит к функциональному блокированию речевых зон и является основой для нарушения коммуникативной функции [30, 31]. В дальнейшем у пациентов с РАС эпилептиформная активность может пропадать и появляться вновь, что коррелирует с обострением или ремиссией состояния (рис. 3).

В ряде работ R. Canitano, Л.Р. Зенкова, С.И. Шевельниченко и др. приводятся данные, что терапия эпилептической энцефалопатии противосудорожными препаратами, а в некоторых случаях и хирургическое лечение приводят к значительному улучшению ментальных и психических процессов или частичному восстановлению утраченных функций [32–35].



Рис. 3. Эпилептиформная спайк-волновая активность (морфологически соответствующая доброкачественным эпилептическим разрядам детства (ДЭРД)) в левой височно-теменной области (Н., 8 лет, расстройство аутистического спектра, субклиническая эпилептиформная активность (из личного архива авторов))

Fig. 3. Epileptiform spike-wave activity (morphologically corresponding to benign focal epileptiform discharge of childhood (BFEDC) in the left temporoparietal region (N., 8 years old, autism spectrum disorder, subclinical epileptiform activity (from the authors' personal archive))

Заключение. Подводя итог, можно выделить основные положения ЭЭГ-диагностики расстройств аутистического спектра. В ЭЭГ-картине аутистических нарушений при СМБ, СР и АДП преобладает тета-ритм, как длительно, так и во взаимосвязи с периодами регресса, что дает возможность предполагать, что данный паттерн присущ тяжелым аутистическим расстройствам. При более легких

расстройствах аутистического спектра или в периоды ремиссии увеличивается индекс бета-ритма, наблюдается нарастание сенсомоторного ритма. Альфа-ритм зачастую носит нерегулярный характер и несколько отстает по частотным характеристикам от возрастных норм. Наличие альфа-ритма свидетельствует о благоприятном прогнозе у пациентов с РАС (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Сравнительные характеристики ЭЭГ-картины при различных аутистических синдромах

Comparative characteristics of the EEG pattern in various autistic syndromes

	Основной ритм Background rhythm	Бета-активность Beta activity	Медленно-волновая активность Slow-wave activity	Эпилептиформные паттерны Epileptiform patterns
Синдром Каннера Kanner syndrome	До 3 лет отмечается задержка коркового электрогенеза. There is a delay in cortical electrogenesis up to 3 years of age	Около 5–8 лет отмечается увеличение индекса представленности бета-активности. An increase in the index of beta activity is observed at the age of 5–8 years	В возрасте 3–5 лет индекс представленности МВ-активности наиболее выражен (преимущественно 4–7 Гц). The index of slow-wave activity is most pronounced (mainly 4–7 Hz) at the age of 3–5 years	Нет достоверных данных в пользу специфичности ЭА в этиопатогенезе. There is no reliable data in favor of EP specificity in etiopathogenesis

	Основной ритм Background rhythm	Бета-активность Beta activity	Медленно-волновая активность Slow-wave activity	Эпилептиформные паттерны Epileptiform patterns
Синдром Аспергера Asperger's Syndrome (AS)	В возрасте 3–4 лет основной ритм формируется, опережая возрастные нормы (9–10 Гц). At the age of 3–4 years, the main rhythm is formed, ahead of the age norms (9–10 Hz)	Специфических изменений бета-активности и медленно-волновой активности характерных для синдрома Аспергера не выявлено. No specific changes in beta-activity and slow-wave activity characteristic of Asperger's syndrome were defined		Пик-волна и ОМВ-комплексы регистрируются в правых височных областях, иногда с билатеральным распространением на левое полушарие. Spike-wave and acute slow wave-complexes are registered in the right temporal regions, sometimes with bilateral spread to the left hemisphere
Синдром Мартина – Белл (СМБ) Fragile X syndrome (FXS)	В ряде случаев отмечается задержка коркового электрогенеза (в возрасте 2–3 лет основной ритм 5–8 Гц). In some cases, there is a delay in cortical electrogenesis (at the age of 2–3 years, the main rhythm is 5–8 Hz)	В период кататонической стадии диффузно отмечается увеличение индекса представленности бета-активности. During the catatonic stage, a diffuse increase in the index of beta activity is observed	Сенсомоторный ритм (старое название) – ритмичные височные тета-вспышки дремоты, может появляться согласно возрасту (в пубертатный период). Sensorimotor rhythm (former name) – rhythmic temporal theta bursts of drowsiness may be age-related (during puberty)	Специфического значения в этиопатогенезе не имеет. Не исключаются при других коморбидных состояниях. The syndrome is not significant during etiopathogenesis. It should not be excluded for other comorbid conditions
Синдром Ретта (СР) Rett Syndrome (RS)	Со стадии регресса (1–3 года) отмечается редукция основного ритма, в т.ч. выраженное снижение амплитуды. From the regression stage (1–3 years of age), there is a reduction in the background rhythm, including pronounced decrease in the amplitude	Индекс представленности бета- и МВ-активности зависит от степени речевого и моторного дефицита (чем меньше моторный и речевой дефицит, тем меньше индекс тета-активности и больше выражена активность альфа- и бета-диапазона и наоборот). The index of beta and slow-wave activity depends on the degree of speech and motor deficits (the lower the motor and speech deficits, the lower theta activity index and the more pronounced alpha and beta range activity and vice versa)		В кататоническую стадию СР может дебютировать полиморфная ЭА. In the RS catatonic stage, polymorphic EP may debut
Эндогенный атипичный детский психоз (АДП) Endogenous atypical childhood psychosis (ACP)	Устойчивый ритм отсутствует (носит фрагментированный характер), в стадию регресса основной ритм подвергается редукции. There is no stable rhythm (it is fragmented); during the	В аутистическую стадию АДП отмечается увеличение индекса бета-активности. In the ACP autistic stage, there is an increase in the beta activity index	В стадию регресса отмечается увеличение тета-активности. During the regression stage, an increase in theta activity is observed	Специфического значения в этиопатогенезе не имеет. Не исключаются при других коморбидных состояниях. ACP is not significant in etiopathogenesis. It should not be excluded in

	Основной ритм Background rhythm	Бета-активность Beta activity	Медленно-волновая активность Slow-wave activity	Эпилептиформные паттерны Epileptiform patterns
	regression stage, the background rhythm is reduced			other comorbid con- ditions
Инфан- тильный психоз Infantile psychosis	Основной ритм сформирован со- гласно полу и воз- расту (при отсут- ствии сопутствую- щей патологии) The background rhythm is formed according to gender and age (in the ab- sence of concomi- tant pathology)	В стадию кататониче- ского приступа отме- чается увеличение ин- декса представленно- сти бета-активности During the catatonic at- tack, an increase in the beta activity index is observed	Ритмичная височная тета-активность в пе- риод кататониче- ского приступа Rhythmic temporal lobe theta activity dur- ing a catatonic attack	Специфического значения в этиопато- генезе не имеет. Не исключаются при других комор- бидных состояниях Infantile psychosis is not significant in etiopathogenesis. Is should not be ex- cluded in other comorbid conditions

Всем пациентам с аутистическими расстройствами рекомендовано динамическое ЭЭГ-наблюдение, так как в зависимости от стадии и степени заболевания картина может варьировать от легких до тяжелых нарушений у одного и того же пациента. Также при диагностике расстройств аутистического спектра стоит обращать внимание на наличие и изменение функциональных ритмов и ритмов-предшественников в динамике. Кроме того, в структуре одного заболевания следует учитывать полиморфизм, обусловленный различными генными факторами (положение, тип

мутации и т.д.), который определяет выраженность тех или иных преобладающих явлений на ЭЭГ [36].

Таким образом, ЭЭГ-диагностика даже с учетом своей неспецифичности предоставляет широкие возможности распознавания различных фенотипов, механизмов возникновения и тяжести течения расстройств аутистического спектра. Нередко результаты ЭЭГ-диагностики являются более информативными, чем методы нейровизуализации, в большинстве случаев не подтверждающие органического поражения мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Lee K., Williams L., Breakspear M., Gordon E. Synchronous gamma activity: a review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 2003; 41: 57–78.
2. Martineau J., Schmitz C., Assaiant C., Blanc R., Barthelemy C. Impairment of a cortical event-related desynchronisation during a bimanual load-lifting task in children with autistic disorder. *Neurosci. Lett.* 2004; 367: 298–303.
3. Nowicka A., Cygan H., Tacikowski P. Name recognition in autism: EEG evidence of altered patterns of brain activity and connectivity. *Mol. Autism.* 2016; 7 (1): 38.
4. Coben R., Chabot R.J., Hirshberg L. EEG Analyses in the Assessment of Autistic Disorders. In: Casanova M., El-Baz A., Suri J. (eds.) *Imaging the Brain in Autism*. New York: Springer; 2013: 349–369.
5. Gallese V., Goldman A. Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends Cogn. Sci.* 1998. 2 (12): 493–501.
6. Gastaut H.J., Bert J. EEG changes during cinematographic presentation; moving picture activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1954; 6 (3): 433–444.
7. Gillberg C. *Clinical Child Neuropsychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. 388.
8. Gruzelier J. Theory, methods and new directions in psychophysiology of the schizophrenic process and schizotypy. *Int. J. Psychophysiol.* 2003; 48: 221–245.

9. Луцкекина Е.А., Подрезная Е.Д., Стрелец В.Б. Особенности биоэлектрической активности мозга у детей с расстройствами аутистического спектра. Новые исследования. 2010; 1: 22.
10. Якупова Л.П., Симашкова Н.В. Связь нарушений ЭЭГ с клиническими особенностями расстройств аутистического спектра. Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2016; 3 (2): 134–137.
11. Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю., Магомедов Р.А. Соотношение между мощностью и синхронизацией ритмов ЭЭГ в норме и при когнитивной патологии. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2005; 55 (4): 496–504.
12. Панюшкина С.В. Электроэнцефалографические закономерности динамики нейромедиаторных процессов у больных с невротическими расстройствами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2006. 36.
13. Симашкова Н.В., Макушкин Е.В. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение: клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 50.
14. Bernier R., Dawson G., Webb S., Murias M. EEG mu rhythm and imitations impairments in individuals with autism disorders. Brain Cogn. 2007; 64 (3): 228–237.
15. Ruyschaert L., Warreyn P., Wiersema J., Oostra A., Roeyers H. Exploring the role of neural mirroring in children with autism spectrum disorder. Autism Res. 2014; 7 (2): 197–206.
16. Sowden S., Koehne S., Catmur C., Dziobek I., Bird G. Intact automatic imitation and typical spatial compatibility in autism spectrum disorder: challenging the broken mirror theory. Autism Res. 2016; 9 (2): 292–300.
17. Chan A., Han Y., Sze S. Disordered connectivity associated with memory deficits in children with autism spectrum disorders. Res. Autism Spectr. Disord. 2011; 5 (1): 237–245.
18. Горбачевская Н.Л., Якупова Л.П. Особенности картины ЭЭГ у детей с разными типами аутистических расстройств. Аутизм в детстве. М.: Медицина; 1999. 658.
19. Балдова С.Н., Белова А.Н., Шейко Г.Е., Борзиков В.В., Кузнецов А.Н., Полякова А.Г., Лоскутова Н.В. Количественная электроэнцефалография при изучении расстройств аутистического спектра. Практическая медицина. 2017; 1 (102): 35–39.
20. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 278.
21. Горбачевская Н.Л. Особенности формирования ЭЭГ у детей в норме и при разных типах общих (первазивных) расстройств развития: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Москва; 2000. 43.
22. Cantor D., Thatcher R., Hrybyk M., Kaye H. Computerized EEG analyses of autistic children. J. Autism Dev. Disord. 1986; 16 (2): 169–187.
23. Горбачевская Н.Л., Денисова Л.В. Особенности биоэлектрической активности мозга у больных с синдромом ломкой X-хромосомы и их матерей. Журнал неврологии и психиатрии. 1997; 97 (8): 33–37.
24. Денисова Л.В. Умственная отсталость с ломкой X-хромосомой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1986. 30.
25. Perkins T., Stokes M., McGillivray J., Bittar R. Mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. J. Clin. Neurosci. 2010; 17 (10): 1239–1243.
26. Hagbert B. Rett syndrome: clinical peculiarities, diagnostic approach, and possible cause. Pediatr. Neurol. 1989; 5: 75–83.
27. Башина В.М., Симашкова Н.В. Синдром Ретта. Аутизм в детстве. М.: Медицина; 1999. 101.
28. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: Медицина; 2011. 680.
29. Swatzyna R., Tarnow J., Turner R., Roark A. Integration of EEG into psychiatric practice: A step toward precision medicine for autism spectrum disorder. J. Clin. Neurophysiol. 2016; 22: 17–21.
30. Заваденко Н.Н. Нарушение нервно-психического развития у детей с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8 (1): 50–53.
31. Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом сна (ESES): диагностика и фармакотерапия. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (1): 63–71.
32. Canitano R. Epilepsy in autism disorders. Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2007; 16 (1): 61–66.
33. Canitano R., Zappella M. Autistic epileptiform regression. Funct. Neurol. 2006; 21 (22): 97–101.

34. Зенков Л.Р., Шевельниченский С.И., Константинов П.А., Мясников В.Н., Сиразитдинова Э.Б. Бес-судорожные эпилептические энцефалопатии, аутизм и другие расстройства психического разви-тия. Аутизм и нарушения развития. 2004; 1: 2–19.
35. Коваль-Зайцев А.А., Зверева Н.В., Горбачевская Н.Л. Профили когнитивных нарушений и их ЭЭГ корреляты у детей, страдающих эндогенными заболеваниями с расстройствами аутистического спектра. Новые исследования. 2010; 2 (23): 31–37.
36. Каплан А.Я., Борисов С.В., Желиговский В.А. Классификация ЭЭГ подростков по спектральным и сегментным характеристикам в норме и при расстройствах шизофренического спектра. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2005; 55 (4): 478–486.

Поступила в редакцию 11.03.2021; принята 23.05.2021.

Авторский коллектив

Чиж Дарья Ивановна – ассистент кафедры «Неврология, нейрохирургия и психиатрия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: nrc-neocortex@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-4426>.

Петрова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой «Неврология, нейрохирургия и психиатрия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный универси-тет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: petrovaelena2010@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5941-8300>.

Мужиков Владимир Сергеевич – ординатор кафедры «Неврология, нейрохирургия и психиатрия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: nrc-neocortex@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5930-4151>.

Обедкина Елена Николаевна – студентка ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: obedkinalena@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3429-2999>.

Образец цитирования

Чиж Д.И., Петрова Е.В., Мужиков В.С., Обедкина Е.Н. Особенности ЭЭГ-диагностики у детей с рас-стройством аутистического спектра. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 2: 69–82. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-69-82.

PECULIARITIES OF EEG DIAGNOSTICS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

D.I. Chizh, E.V. Petrova, V.S. Muzhikov, E.N. Obedkina

Penza State University, Penza, Russia

Autism spectrum disorders are now occupying an increasingly large niche among childhood diseases and, according to some experts, have the potential to become a pandemic. Unlike many other disorders, autism spectrum disorders do not have a clear, unified mechanism, either at the cellular, molecular or structural levels. Currently, much literature is devoted to this topic, but there is no scientific consensus about the true reason.

Despite a similar clinical picture, the etiopathogenetic mechanisms of these disorders can be different: from dysontogenesis and genetic mutations to exogenous factors. This article presents EEG patterns for various phenotypes and causes of autistic disorders. The functional variability of the brain functioning at different stages of the disease is observed. Theta rhythm (long-lasting and correlating with regression periods) dominates in the EEG picture of autistic disorders in Fragile X syndrome, Rett syndrome and atypical childhood psychosis. This fact makes it possible to assume that the pattern is peculiar to severe autistic disorders. In case of mild autism spectrum disorders or during remission, the beta-rhythm index and the sensorimotor rhythm increase. The alpha rhythm is often abnormal and falls off the age norms in frequency characteristics. Alpha rhythm indicates a favorable prognosis for patients with autism spectrum disorders. The functional variability of the brain functioning at different disease stages was observed.

Keywords: autism spectrum disorders, autism, EEG, Kanner's syndrome, Asperger's syndrome, Rett syndrome, infantile psychosis, atypical autism, mirror neurons, mu rhythm.

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

References

1. Lee K., Williams L., Breakspear M., Gordon E. Synchronous gamma activity: a review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 2003; 41: 57–78.
2. Martineau J., Schmitz C., Assaiant C., Blanc R., Barthelemy C. Impairment of a cortical event-related desynchronisation during a bimanual load-lifting task in children with autistic disorder. *Neurosci. Lett.* 2004; 367: 298–303.
3. Nowicka A., Cygan H., Tacikowski P. Name recognition in autism: EEG evidence of altered patterns of brain activity and connectivity. *Mol. Autism.* 2016; 7 (1): 38.
4. Coben R., Chabot R.J., Hirshberg L. EEG Analyses in the Assessment of Autistic Disorders. In: Casanova M., El-Baz A., Suri J. (eds.) *Imaging the Brain in Autism*. New York: Springer; 2013: 349–369.
5. Gallese V., Goldman A. Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends Cogn. Sci.* 1998. 2 (12): 493–501.
6. Gastaut H.J., Bert J. EEG changes during cinematographic presentation; moving picture activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1954; 6 (3): 433–444.
7. Gillberg C. *Clinical Child Neuropsychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. 388.
8. Gruzelier J. Theory, methods and new directions in psychophysiology of the schizophrenic process and schizotypy. *Int. J. Psychophysiol.* 2003; 48: 221–245.
9. Lushchekina E.A., Podreznaya E.D., Strelets V.B. Osobennosti bioelektricheskoy aktivnosti mozga u detey s rasstroystvami autisticheskogo spektra [The peculiarities of bioelectric brain activity in autistic children]. *Novye issledovaniya*. 2010; 1: 22 (in Russian).
10. Yakupova L.P., Simashkova N.V. Svyaz' narusheniy EEG s klinicheskimi osobennostyami rasstroystv autisticheskogo spektra [Correlation between EEG abnormalities and clinical features of autism spectrum disorders]. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2016; 3 (2): 134–137 (in Russian).
11. Strelets V.B., Garakh Zh.V., Novototskiy-Vlasov V.Yu., Magomedov R.A. Sootnoshenie mezhdumoshchnost'yu i sinkhronizatsiyey ritmov EEG v norme i pri kognitivnoy patologii [Correspondence between spectral power and synchronization of the brain rhythms in the norm and cognitive pathology]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2005; 55 (4): 496–504 (in Russian).
12. Panyushkina S.V. *Elektroentsefalograficheskie zakonomernosti dinamiki neyromediatornykh protsessov u bol'nykh s nevroticheskimi rasstroystvami* [Electroencephalographic patterns of neurotransmitter process dynamics in patients with neurotic disorders]: avtoref. dis. ... d-ra med. Nauk. Moscow; 2006. 36 (in Russian).
13. Simashkova N.V., Makushkin E.V. *Rasstroystva autisticheskogo spektra: diagnostika, lechenie, nablyudeniye: klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)* [Autism spectrum disorders: Diagnosis, treatment, observation: Clinical guidelines (treatment protocol)]. Moscow; 2015. 50 (in Russian).
14. Bernier R., Dawson G., Webb S., Murias M. EEG mu rhythm and imitations impairments in individuals with autism disorders. *Brain Cogn.* 2007; 64 (3): 228–237.
15. Ruysschaert L., Warreyn P., Wiersema J., Oostra A., Roeyers H. Exploring the role of neural mirroring in children with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2014; 7 (2): 197–206.
16. Sowden S., Koehne S., Catmur C., Dziobek I., Bird G. Intact automatic imitation and typical spatial compatibility in autism spectrum disorder: challenging the broken mirror theory. *Autism Res.* 2016; 9 (2): 292–300.
17. Chan A., Han Y., Sze S. Disordered connectivity associated with memory deficits in children with autism spectrum disorders. *Res. Autism Spectr. Disord.* 2011; 5 (1): 237–245.
18. Gorbachevskaya N.L., Yakupova L.P. *Osobennosti kartiny EEG u detey s raznymi tipami autisticheskikh rasstroystv. Autizm v detstve* [EEG pattern in children with different types of autism disorders. Autism in childhood]. Moscow: Meditsina; 1999. 658 (in Russian).
19. Baldova S.N., Belova A.N., Sheyko G.E., Borzikov V.V., Kuznetsov A.N., Polyakova A.G., Loskutova N.V. Kolichestvennaya elektroentsefalografiya pri izuchenii rasstroystv autisticheskogo spektra

- [Quantitative electroencephalography in autism spectrum disorders research]. *Prakticheskaya meditsina*. 2017; 1 (102): 35–39 (in Russian).
20. Zenkov L.R. *Neparoksizmal'nye epilepticheskie rasstroystva: rukovodstvo dlya vrachey* [Non-paroxysmal epileptic disorders: Physicians manual]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 278 (in Russian).
 21. Gorbachevskaya N.L. *Osobennosti formirovaniya EEG u detey v norme i pri raznykh tipakh obshchikh (pervazivnykh) rasstroystv razvitiya* [EEG formation in normal children and in children with different types of general (pervasive) developmental disorders]: avtoref. dis. ... d-ra biol. Nauk. Moscow; 2000. 43 (in Russian).
 22. Cantor D., Thatcher R., Hrybyk M., Kaye H. Computerized EEG analyses of autistic children. *J. Autism Dev. Disord.* 1986; 16 (2): 169–187.
 23. Gorbachevskaya N.L., Denisova L.V. *Osobennosti bioelektricheskoy aktivnosti mozga u bol'nykh s sindromom lomkoy Kh-khromosomy i ikh materey* [Bioelectric brain activity in patients with fragile X-chromosome syndrome and their mothers]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 1997; 97 (8): 33–37 (in Russian).
 24. Denisova L.V. *Umstvennaya otstalost' s lomkoy Kh-khromosomoy* [Mental retardation with a fragile X chromosome]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 1986. 30. (in Russian)
 25. Perkins T., Stokes M., McGillivray J., Bittar R. Mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *J. Clin. Neurosci.* 2010; 17 (10): 1239–1243.
 26. Hagbert B. Rett syndrome: clinical peculiarities, diagnostic approach, and possible cause. *Pediatr. Neurol.* 1989; 5: 75–83.
 27. Bashina V.M., Simashkova N.V. *Sindrom Retta. Autizm v detstve* [Rett syndrome. Autism in childhood]. Moscow: Meditsina; 1999. 101 (in Russian).
 28. Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. *Epilepticheskie entsefalopatii i skhozhie sindromy u detey* [Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children]. Moscow: Meditsina; 2011. 680 (in Russian).
 29. Swatzyna R., Tarnow J., Turner R., Roark A. Integration of EEG into psychiatric practice: A step toward precision medicine for autism spectrum disorder. *J. Clin. Neurophysiol.* 2016; 22: 17–21.
 30. Zavadenko N.N. *Narushenie nervno-psikhicheskogo razvitiya u detey s epilepsiey* [Neurodevelopmental disorders in children with epilepsy]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016; 8 (1): 50–53 (in Russian).
 31. Kholin A.A. *Epilepticheskie entsefalopatii s elektricheskim epilepticheskim statusom sna (ESES): diagnostika i farmakoterapiya* [Epileptic encephalopathies with electrical status epilepticus of slow-wave sleep (ESES): Diagnosis and pharmacotherapy]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2018; 10 (1): 63–71 (in Russian).
 32. Canitano R. Epilepsy in autism disorders. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2007; 16 (1): 61–66.
 33. Canitano R., Zappella M. Autistic epileptiform regression. *Funct. Neurol.* 2006; 21 (22): 97–101.
 34. Zenkov L.R., Shevel'nichenskiy S.I., Konstantinov P.A., Myasnikov V.N., Sirazitdinova E.B. *Bessudorozhnye epilepticheskie entsefalopatii, autizm i drugie rasstroystva psikhicheskogo razvitiya* [Non-convulsive epileptic encephalopathies, autism and other mental development disorders]. *Autizm i narusheniya razvitiya*. 2004; 1: 2–19 (in Russian).
 35. Koval'-Zaytsev A.A., Zvereva N.V., Gorbachevskaya N.L. *Profili kognitivnykh narusheniy i ikh EEG korrelyaty u detey, stradayushchikh endogennymi zabolovaniyami s rasstroystvami autisticheskogo spektra* [Comprehensive psycho neurophysiological research of children suffering from endogenous illnesses with autism spectrum disorders]. *Novye issledovaniya*. 2010; 2 (23): 31–37 (in Russian).
 36. Kaplan A.Ya., Borisov S.V., Zheligovskiy V.A. *Klassifikatsiya EEG podrostkov po spektral'nym i segmentnym kharakteristikam v norme i pri rasstroystvakh shizofrenicheskogo spektra* [Classification of the adolescent EEG by the spectral and segmental characteristics in norm and in schizophrenic spectrum disorders]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2005; 55 (4): 478–486 (in Russian).

Received 11 March 2021; accepted 23 May 2021.

Information about the authors

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

Petrova Elena Vladimirovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Penza State University. 440026, Russia, Penza, 40 Krasnaya St., e-mail: petrovaelena2010@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5941-8300>.

Muzhikov Vladimir Sergeevich, Resident, Chair of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Penza State University. 440026, Russia, Penza, 40 Krasnaya St., e-mail: npc-neocortex@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5930-4151>.

Obedkina Elena Nikolaevna, Student, Penza State University. 440026, Russia, Penza, 40 Krasnaya St., e-mail: obedkinalena@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3429-2999>.

For citation

Chizh D.I., Petrova E.V., Muzhikov V.S., Obedkina E.N. Osobennosti EEG-dagnostiki u detey s rasstroystvami autisticheskogo spektra [Peculiarities of EEG diagnostics in children with autism spectrum disorders]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 2: 69–82. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-69-82 (in Russian).

УДК 616-006.699

DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-83-96

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ПРОГНОЗА И ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕН-РЕЦЕПТОР-ПОЗИТИВНОГО ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.С. Панченко¹, В.В. Родионов², С.В. Панченко¹, М.Г. Шарафутдинов¹

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

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

Данный литературный обзор посвящен рассмотрению прогностических, клинических и лечебных особенностей андроген-рецептор-позитивного трижды негативного рака молочной железы.

Рак молочной железы (РМЖ) – самая распространенная злокачественная опухоль среди женского населения, на ее долю приходится около 21 % всех случаев злокачественных новообразований в Российской Федерации. Наиболее неблагоприятным подтипом РМЖ является трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ). ТНРМЖ – это подгруппа злокачественных опухолей молочной железы, характеризующихся агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, наиболее часто поражающих женщин молодого возраста. Несмотря на высокую чувствительность к неоадьювантной полихимиотерапии, частота локорегионарного рецидива при ТНРМЖ остается высокой. Выживаемость при ТНРМЖ по сравнению с другими подтипами РМЖ ниже. Благодаря широкому внедрению молекулярно-генетических методов исследования в алгоритмы диагностики РМЖ можно утверждать, что ТНРМЖ – это гетерогенная группа опухолей с различным прогнозом, клиническими особенностями и ответом на лечение. В настоящее время лекарственная терапия ТНРМЖ опирается исключительно на системную химиотерапию, каких-либо мишеней для лечения этого вида опухолей в национальных стандартах не существует. Однако, согласно последним исследованиям, в терапии ТНРМЖ с успехом могут быть применены антиандрогенные препараты. Представляется перспективным изучение андроген-рецептор-позитивного трижды негативного рака молочной железы по двум причинам. Первая – возможность ИГХ-диагностики в большинстве онкологических центров РФ, вторая – возможность использования доступного и относительно недорого вида лечения – эндокринной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, андроген-рецептор-позитивный трижды негативный рак молочной железы, андрогенные рецепторы, экспрессия андрогенных рецепторов, антиандрогенная терапия.

Рак молочной железы (РМЖ) – это заболевание, занимающее первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин как в России, так и во всем мире [1], на его долю приходится 24,5 % [2]. В Российской Федерации в 2019 г. было выявлено 73 918 новых случаев РМЖ. Рак этой локализации встречается в 21,2 % случаев. В Ульяновской области тенденции заболеваемости РМЖ аналогичны общероссийским, причем с каждым годом наблюдается ее рост [3].

Согласно данным GLOBACAN 2020 ежегодно от рака молочной железы в мире умирает около 685 000 женщин [2]. В 2019 г. в РФ стандартизированный показатель смертности от РМЖ составил 13,59 на 100 тыс. женского

населения, в Ульяновской области – 12,8 на 100 тыс. женского населения [3]. Несмотря на улучшение ранней диагностики, совершенствование программ лечения РМЖ, появление новых лекарственных препаратов, новых схем лечения, новых классификаций, основанных на данных молекулярно-генетических исследований, смертность от РМЖ по-прежнему остается высокой.

Можно предположить, что такая тенденция связана с гетерогенностью злокачественных опухолей молочной железы.

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) – это группа гетерогенных по своему составу опухолей, для которых общим является отсутствие экспрессии эстрогеновых

и прогестероновых рецепторов (ЭР и ПР соответственно) и гиперэкспрессии Her2/neu-рецептора [4]. ТНРМЖ привлекает наибольшее внимание онкологов в связи с тем, что, несмотря на хороший ответ на системное лечение, является опухолью с наиболее неблагоприятным прогнозом [5]. Так, ТНРМЖ имеет более высокую чувствительность к неоадьювантной полихимиотерапии по сравнению с люминальными подтипами опухолей [6]. При этом показатели общей выживаемости по сравнению с другими подтипами РМЖ хуже [7]. Локорегионарный рецидив также наиболее часто наблюдается у больных ТНРМЖ [8].

В связи с развитием молекулярной медицины в настоящее время ведется изучение молекулярно-генетического портрета ТНРМЖ в целях поиска возможных мишеней для терапии [9].

Первой попыткой идентифицировать определенные подтипы РМЖ на основе генно-экспрессионного анализа явилось создание классификации С.М. Perou et al., в которой выделено 4 подтипа РМЖ: базально-подобный, Her2/neu-гиперэкспрессионный, люминальный и нормоподобный [10]. Дальнейшее изучение молекулярных особенностей РМЖ позволило выявить дополнительные подтипы: claudin-low, молекулярно-апокриновый [11, 12]. Появление классификации PAM-50 дало возможность на основании 50-генной модели прогнозировать чувствительность к химиотерапии у пациенток с низким риском локального рецидива [13].

В 2011 г. В.Д. Lehmann et al. на основании данных 587 пациентов с ТНРМЖ разработали классификацию, согласно которой выделяется 6 подтипов ТНРМЖ: базально-подобный 1 (BL1), базально-подобный 2 (BL2), мезенхимальный (M), мезенхимальный стволоподобный (MSL), иммуномодуляторный (IM), люминальный андрогенный (LAR) [14]. Для каждого из указанных подтипов характерно наличие аномально экспрессированных генов, участвующих в регуляции клеточно-опосредованных и ДНК-зависимых процессов [15].

Следующей попыткой изучить молекулярные особенности разных подтипов ТНРМЖ явилось создание классификации М.Д. Burstein et al. На основании данных

ДНК- и РНК-профилирования было выделено 4 подтипа ТНРМЖ: люминальный андрогенный (LAR), мезенхимальный (MES), базальный иммуносупрессивный (BLIS), базальный иммуноактивированный (BLIA) [16].

Согласно другой классификации ТНРМЖ, предложенной Y.-R. Lui et al. и основанной на анализе матричной РНК и длинной некодирующей РНК у 165 пациенток, определяют 4 кластера опухолей: иммуномодуляторный (IM), люминальный андрогенный (LAR), мезенхимальный (MES), базально-иммуносупрессивный (BLIS) [17]. Все вышеприведенные классификации направлены на подбор соответствующей прицельной терапии для каждого из названных подтипов [15].

Нам представляется перспективным изучение клинико-морфологических особенностей андроген-рецептор-позитивного ТНРМЖ по двум причинам. Первая – возможность ИГХ-диагностики в большинстве онкологических центров РФ, вторая – возможность использования доступного и относительно недорогого вида лечения – эндокринной терапии.

Андрогенный рецептор (АР) – это представитель семейства стероидных рецепторов, являющийся ядерным рецептором 1-го типа. В неактивном состоянии он находится в связи с образованием комплекса с белками теплового шока в цитоплазме клетки. Активация данного рецептора происходит за счет связывания с андрогенами (лигандами), проникающими в клетку через цитоплазматическую мембрану. АР после активации образует димеры и перемещается в ядро, где связывается с андрогенчувствительными элементами и обеспечивает реализацию действия гормона [18]. Данный путь активации АР называют лигандзависимым. Существуют также лиганднезависимые пути активации АР. К ним относят активацию действия АР через сигнальные пути PI3K/Akt, ERK, mTOR, Wnt/ β -catenin; через связь с белками, например FOXA1; инактивацию FOXO1 и активацию протеинкиназы [19, 20].

АР экспрессируется в 70 % образцов РМЖ различных иммуногистохимических (ИГХ) подтипов, причем чаще при опухолях ЭР+, чем при ЭР-. Так, в метаанализе, включавшем 19 исследований (7693 женщины),

было установлено соотношение опухолей ЭР+/АР+ и ЭР-/АР- как 74,8 и 31,8 % соответственно. В этом же исследовании было продемонстрировано, что при РМЖ экспрессия АР независима от коэкспрессии с ЭР и связана с лучшей общей и безрецидивной выживаемостью [21]. В большинстве исследований роль экспрессии АР при ЭР+-опухолях молочной железы связывают с благоприятным прогнозом [22–25].

Согласно данным литературы, при ТНРМЖ экспрессия АР встречается в 22–35 % случаев [26]. В настоящее время роль экспрессии АР при ТНРМЖ продолжает изучаться. На сегодняшний день о наличии или отсутствии экспрессии АР можно судить на основании ИГХ- [27] и молекулярно-генетического методов исследований [10, 14, 16].

К. Astvatsaturyan et al. было показано, что АР-экспрессия при ТНРМЖ ассоциируется с пожилым возрастом, большим размером опухолевого образования, высокой степенью дифференцировки опухоли, низким пролиферативным потенциалом, более частым вовлечением в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов. Различий безрецидивной выживаемости между группами АР+ и АР- получено не было [27].

В исследовании Р.У. Teoh et al., включавшем 97 женщин с ТНРМЖ, экспрессия АР была выявлена у 31 %. АР+-случаи коррелировали со степенью дифференцировки опухоли и не коррелировали с размером опухоли, стадией заболевания, статусом регионарных лимфатических узлов [28].

Т. Grellety показал, что при ТНРМЖ экспрессия АР чаще встречается у пожилых пациенток, связана с лучшим прогнозом и ассоциирована с Р1К3СА-активирующей мутацией [29].

Х.С. Nu et al. на основе анализа 360 случаев ТНРМЖ было установлено, что экспрессия АР коррелирует с лучшей безрецидивной и общей выживаемостью в неблагоприятной прогностической группе (молодой возраст, пременопауза, большой размер первичного опухолевого очага, вовлечение регионарных лимфатических узлов в опухолевый процесс (4 и более пораженных регионарных лимфоузла), поздняя стадия, высокая степень

дифференцировки, p53+, CK5/6-, высокий ki67) [30].

У. Qgawa et al., исследовав 227 пациенток с ТНРМЖ, показали, что наличие экспрессии АР ассоциируется с благоприятным течением заболевания [31]. У. Asano et al. на примере 190 случаев трижды негативного рака молочной железы выявили, что экспрессия АР – это благоприятный прогностический фактор [32].

Результаты метаанализа 13 исследований, включавших в общей сложности 2826 пациентов, продемонстрировали, что экспрессия АР при ТНРМЖ ассоциируется с более длительным безрецидивным периодом, а значит, с лучшим прогнозом для больных ТНРМЖ [33].

Противоположная точка зрения относительно роли экспрессии АР при ТНРМЖ была высказана J.E. Choi et al. По их данным, экспрессия АР при ТНРМЖ является предиктором худшей общей выживаемости. Причем авторы отмечают, что прогностическая значимость экспрессии АР имеет значение только у пациентов с начальной стадией заболевания (pT1N0) [34].

В исследовании I. Mrklic et al. экспрессия АР коррелировала с более запущенными формами заболевания (поздняя клиническая стадия, высокий митотический индекс, высокая степень дифференцировки опухоли, высокий индекс ki67). При этом авторы отмечали, что экспрессия АР никак не влияла на показатели общей и безрецидивной выживаемости [35].

Также существует точка зрения, что экспрессия АР при ТНРМЖ не является прогностическим фактором [36].

Определение статуса экспрессии АР при ТНРМЖ, по нашему мнению, имеет колоссальное значение для пациента, поскольку наличие экспрессии АР является мишенью при воздействии на опухоль. Исследования в этом направлении ведутся.

Так, А. Gucalp et al. у пациенток с ЭР/ПР-негативным и АР-позитивным метастатическим РМЖ получили 19 % клиническую эффективность (полный ответ, частичный ответ, стабилизация болезни в течение 6 мес.), 12-недельную безрецидивную выживаемость и приемлемую токсичность на фоне приема бикалутамида в дозе 150 мг ежедневно [37].

В настоящее время продолжается клиническое исследование применения бикалутамида у пациентов с метастатическим ТНРМЖ, продемонстрирована 20 % клиническая эффективность препарата [38].

В другом исследовании изучалась группа пациентов с АР-позитивным метастатическим ТНРМЖ, в качестве лекарственного препарата использовался энзалутамид, который также продемонстрировал свою эффективность: медиана общей выживаемости составила 16,5 мес., медиана выживаемости без прогрессирования – 3,3 мес. [39].

В настоящее время продолжается исследование NCT02689427, в котором изучается эффективность лечения пациентов с ранним АР+ТНРМЖ комбинацией паклитаксела и энзалутамида В, а также исследование NCT02580448, в котором анализируется действие севитеронела в группе пациентов с ТНРМЖ и ЭР+РМЖ [40].

Сообщается также об исследовании влияния абиратерона ацетата (селективный ингибитор 17 α -гидроксилиазы и С17,20-лиазы, снижающий биосинтез андрогенов) в комбинации с преднизолоном на группу из 30 пациентов с местнораспространенным или метастатическим АР+ТНРМЖ (исследование ClinicalTrials.gov identifier NCT01842321). Получена 20 % клиническая эффективность: 1 пациент – полный ответ, 5 пациентов – стабилизация заболевания, другие на момент публикации данных находились на лечении. Медиана без прогрессирования составила 2,8 мес. [41].

Т.А. Traina et al. сравнивали эффективность ежедневного приема энзалутамида в дозе 160 мг в двух группах пациентов с местнораспространенным и метастатическим ТНРМЖ: с экспрессией АР менее 10 % (исследуемая группа) и экспрессией АР более 10 % (контрольная группа) по данным ИГХ-исследования. Было продемонстрировано, что пациенты исследуемой группы характеризовались большими по сравнению с группой контроля медианой без прогрессирования (3,3 против 2,9 мес.) и медианой общей выживаемости (17,6 против 12,7 мес.) [42].

Согласно данным молекулярно-генетического исследования, экспрессия АР часто со-

четається с мутацией PI3K-сигнального пути [43, 44] и с мутацией CDK4/6 [45], что позволяет использовать данные мутации в качестве мишени при терапии [46, 47]. Наиболее частыми мутациями при ТНРМЖ являются TP53 (60–70 %), PIK3CA (около 10 %). К значительно реже встречающимся мутациям (1–5 %) относятся ERBB2, делеции PTEN, амплификации PIK3CA, KRAS, BRAF, EGFR, FGFR1, FGFR2, IGFR1, KIT, MET [48].

Таким образом, обоснована необходимость оценки активности АР при ТНРМЖ, поскольку она несет дополнительную прогностическую информацию об опухоли.

На наш взгляд, наиболее наглядным методом определения прогностической значимости какого-либо ИГХ-параметра при РМЖ является представление его в виде прогностической шкалы.

На сегодняшний день существует большое количество подобных шкал. Наиболее часто используемыми в рутинной практике являются шкала оценки экспрессии стероидных рецепторов (эстрогеновых и прогестероновых) Allred [49], ноттингемский прогностический индекс (НПИ) [48], шкала по определению суммарного балла злокачественности (СБЗ) [49].

В доступной литературе мы не нашли ни одной шкалы, оценивающей прогностическое значение активности андрогенных рецепторов при РМЖ, однако данные о некоторых исследованиях в этом направлении имеются. Так, О.И. Кит и соавт., изучая клинические особенности экспрессии АР у пациенток постменопаузального периода с первично-опербельным люминальным без гиперэкспрессии Her2/neu подтипом РМЖ, пришли к выводу, что экспрессия АР может использоваться как самостоятельный прогностический фактор. Они продемонстрировали, что при люминальном А подтипе РМЖ чаще встречается высокая и умеренная экспрессия данного рецептора, и заключили, что АР-экспрессия может служить благоприятным прогностическим фактором в этой группе. В случае с люминальным В без гиперэкспрессии Her2/neu подтипом РМЖ чаще регистрируется отрицательный/низкий уровень экспрессии АР, что ассо-

цируется с худшими показателями выживаемости [50].

Таким образом, проанализировав особенности клиники, диагностики и лечения андроген-рецептор-позитивного трижды негативного рака молочной железы, можно заклю-

чить, что выявление экспрессии AR является важным дополнительным уточняющим методом диагностики при ТНРМЖ, влияющим на определение прогноза заболевания и выработку тактики лекарственной терапии указанного неблагоприятного подтипа ТНРМЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология: учебник с компакт-диск. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 560.
2. GLOBOCAN 2020. URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660> (дата обращения: 27.04.2021).
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 252.
4. Pankaj Kumar, Rupali Aggarwal. An overview of triple-negative breast cancer. Arch. Gynecol. Obstet. 2016; 293 (2): 247–269. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341644/> (дата обращения: 16.04.2021). DOI: 10.1007/s00404-015-3859-y.
5. Lubna N. Chaudhary. Early stage triple negative breast cancer: Management and future directions. Semin. Oncol. 2020; 47 (4): 201–208. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507668/> (дата обращения: 16.04.2021). DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.05.006.
6. Cornelia Liedtke, Chafika Mazouni, Kenneth R. Hess, Fabrice André, Attila Tordai, Jaime A. Mejia, W. Fraser Symmans, Ana M. Gonzalez-Angulo, Bryan Hennessy, Marjorie Green, Massimo Cristofanilli, Gabriel N. Hortobagyi, Lajos Pusztai. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J. Clin. Oncol. 2008; 26 (8): 1275–1281. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18250347/> (дата обращения: 16.04.2021). DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
7. Xiaoxian Li, Jing Yang, Limin Peng, Aysegul A. Sahin, Lei Huo, Kevin C. Ward, Ruth O'Regan, Mylin A. Torres, Jane L. Meisel. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2017; 161 (2): 279–287. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27888421/> (дата обращения: 16.04.2021). DOI: 10.1007/s10549-016-4059-6.
8. Marissa C. van Maaren, Linda de Munck, Luc J.A. Strobbe, Gabe S. Sonke, Pieter J. Westenend, Marjolein L. Smidt, Philip M.P. Poortmans, Sabine Siesling. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. Int. J. Cancer. 2019; 144 (2): 263–272. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30368776/> (дата обращения: 17.04.2021). DOI: 10.1002/ijc.31914.
9. Zuzana Sporikova, Vladimira Koudelakova, Radek Trojanec, Marian Hajduch. Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. Clin. Breast Cancer. 2018; 18 (5): e841–e850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146351/> (дата обращения: 16.04.2021). DOI: 10.1016/j.clbc.2018.07.023.
10. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnson H., Akslen L.A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S.X., Lønning P.E., Børresen-Dale A.L., Brown P.O., Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 406 (6797): 747–752. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963602/> (дата обращения: 17.04.2021). DOI: 10.1038/35021093.
11. Aleix Prat, Joel S. Parker, Olga Karginova, Cheng Fan, Chad Livasy, Jason I. Herschkowitz, Xiaoping He, Charles M. Perou. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. Breast Cancer Res. 2010; 12 (5): R68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20813035/> (дата обращения: 17.04.2021). DOI: 10.1186/bcr2635.
12. Farmer Pierre, Bonnefoi Herve, Becette Veronique, Tubiana-Hulin Michele, Fumoleau Pierre, Larsimont Denis, Macgrogan Gaetan, Bergh Jonas, Cameron David, Goldstein Darlene, Duss Stephan, Nicoulaz Anne-Laure, Brisken Cathrin, Fiche Maryse, Delorenzi Mauro, Iggo Richard. Identification of molecular

- apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene*. 2005; 24 (29): 4660–4671. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15897907/> (дата обращения: 17.04.2021). DOI: 10.1038/sj.onc.1208561.
13. *Fitzal F., Filipits M., Fesl C., Rudas M., Greil R., Balic M., Moinfar F., Herz W., Dubsy P., Bartsch R., Ferree S., Schaper C., Gnant M.* PAM-50 predicts local recurrence after breast cancer surgery in postmenopausal patients with ER+/HER2- disease: results from 1204 patients in the randomized ABCSG-8 trial. *Br. J. Surg.* 2021; 108 (3): 308–314. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608712/> (дата обращения: 17.04.2021). DOI: 10.1093/bjs/znaa089.
 14. *Brian D. Lehmann, Joshua A. Bauer, Xi Chen, Melinda E. Sanders, A. Bapsi Chakravarthy, Yu Shyr, Jennifer A. Pietenpol.* Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (7): 2750–2767. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21633166/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1172/JCI45014.
 15. *Li Yin, Jiang-Jie Duan, Xiu-Wu Bian, Shi-Cang Yu.* Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020; 22 (1): 61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517735/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1186/s13058-020-01296-5.
 16. *Matthew D. Burstein, Anna Tsimelzon, Graham M. Poage, Kyle R. Covington, Alejandro Contreras, Suzanne A.W. Fuqua, Michelle I. Savage, C. Kent Osborne, Susan G. Hilsenbeck, Jenny C. Chang, Gordon B. Mills, Ching C. Lau, Powel H. Brown.* Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2015; 21 (7): 1688–1698. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208879/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
 17. *Yi-Rong Liu, Yi-Zhou Jiang, Xiao-En Xu, Ke-Da Yu, Xi Jin, Xin Hu, Wen-Jia Zuo, Shuang Hao, Jiong Wu, Guang-Yu Liu, Gen-Hong Di, Da-Qiang Li, Xiang-Huo He, Wei-Guo Hu, Zhi-Ming Shao.* Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975198/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1186/s13058-016-0690-8.
 18. *Clasina M. Venema, Rico D. Bense, Tessa G. Steenbruggen, Hilde H. Nienhuis, Si-Qi Qiu, Michel van Kruchten, Myles Brown, Rulla M. Tamimi, Geke A.P. Hospers, Carolina P. Schröder, Rudolf S.N. Fehrmann, Elisabeth G.E. de Vries.* Consideration of breast cancer subtype in targeting the androgen receptor. *Pharmacol. Ther.* 2019; 200: 135–147 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077689/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.05.005.
 19. *Debashis Sarker, Alison H.M. Reid, Timothy A. Yap, Johann S. de Bono.* Targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (15): 4799–4805. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638457/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0125.
 20. *Min Ni, Yiwen Chen, Elgene Lim, Hallie Wimberly, Shannon T. Bailey, Yuuki Imai, David L. Rimm, X. Shirley Liu, Myles Brown.* Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Cell.* 2011; 20 (1): 119–131. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741601/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1016/j.ccr.2011.05.026.
 21. *Francisco E. Vera-Badillo, Arnoud J. Templeton, Paulo de Gouveia, Ivan Diaz-Padilla, Philippe L. Bedard, Mustafa Al-Mubarak, Bostjan Seruga, Ian F. Tannock, Alberto Ocana, Eitan Amir.* Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Natl. Cancer Inst.* 2014; 106 (1): djt319. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24273215/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1093/jnci/djt319.
 22. *Debora Basile, Marika Cinausero, Donatella Iacono, Giacomo Pelizzari, Marta Bonotto, Maria Grazia Vitale, Lorenzo Gerratana, Fabio Puglisi.* Androgen receptor in estrogen receptor positive breast cancer: Beyond expression. *Cancer Treat. Rev.* 2017; 61: 15–22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29078133/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.09.006.
 23. *Ki-Tae Hwang, Young A. Kim, Jongjin Kim, Jeong Hwan Park, In Sil Choi, Kyu Ri Hwang, Young Jun Chai, Jin Hyun Park.* Influence of Androgen Receptor on the Prognosis of Breast Cancer. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (4): 1083. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290220/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.3390/jcm9041083.
 24. *Kevin H. Kensler, Elizabeth M. Poole, Yujing J. Heng, Laura C. Collins, Benjamin Glass, Andrew H. Beck, Aditi Hazra, Bernard A. Rosner, A. Heather Eliassen, Susan E. Hankinson, Eric P. Winer, Myles Brown, Rulla M. Tamimi.* Androgen Receptor Expression and Breast Cancer Survival: Results From the

- Nurses' Health Studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2019; 111 (7): 700–708. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445651/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1093/jnci/djy173.
25. *Barbara Tagliaferri, Erica Quaquareni, Raffaella Palumbo, Emanuela Balletti, Daniele Presti, Alberto Malovini, Manuela Agozzino, Cristina Maria Teragni, Andrea Terzoni, Antonio Bernardo, Laura Villani, Federico Sottotetti.* Role of androgen receptor expression in early stage ER+/PgR-/HER2-breast cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2020; 12: 1758835920958355. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994808/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1177/1758835920958355.
26. *McNamara K.M., Yoda T., Takagi K., Miki Y., Suzuki T., Sasano H.* Androgen receptor in triple negative breast cancer. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* 2013; 133: 66–76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22982153/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.08.007.
27. *Kristine Astvatsaturyan, Yong Yue, Ann E. Walts, Shikha Bose.* Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinicopathologic, prognostic, and predictive features. *PLoS One.* 2018; 13 (6): e0197827. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29883487/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0197827.
28. *Teoh P.Y., Tan G.C., Mahsin H., Wong Y.P.* Androgen receptor expression in triple negative breast carcinoma and its association with the clinicopathological parameters. *Malays J. Pathol.* 2019; 41 (2): 125–132. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427547/> (дата обращения: 19.04.2021). PMID: 31427547.
29. *Thomas Grellety.* Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: From biology to therapy. *Bull. Cancer.* 2020; 107 (4): 506–516. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145961/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.12.012.
30. *Xiao-Qing Hu, Wei-Li Chen, Hai-Guang Ma, Ke Jiang.* Androgen receptor expression identifies patient with favorable outcome in operable triple negative breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (34): 56364–56374. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915596/> (дата обращения: 19.05.2021). DOI: 10.18632/oncotarget.16913.
31. *Yoshinari Ogawa, Eishu Hai, Kanako Matsumoto, Katsumi Ikeda, Shinya Tokunaga, Hisashi Nagahara, Katsunobu Sakurai, Takeshi Inoue, Yukio Nishiguchi.* Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int. J. Clin. Oncol.* 2008; 13 (5): 431–435. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946753/> (дата обращения: 19.05.2021). DOI: 10.1007/s10147-008-0770-6.
32. *Yuka Asano, Shinichiro Kashiwagi, Wataru Goto, Sayaka Tanaka, Tamami Morisaki, Tsutomu Takashima, Satoru Noda, Naoyoshi Onoda, Masahiko Ohsawa, Kosei Hirakawa, Masaichi Ohira.* Expression and Clinical Significance of Androgen Receptor in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2017; 9 (1): 4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28067809> (дата обращения: 11.02.2020). DOI: 10.3390/cancers9010004.
33. *Changjun Wang, Bo Pan, Hanjiang Zhu, Yidong Zhou, Feng Mao, Yan Lin, Qianqian Xu, Qiang Sun.* Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: A metaanalysis. *Oncotarget.* 2016; 7 (29): 46482–46491. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27374089> (дата обращения 03.02.2020). DOI:10.18632/oncotarget.10208.
34. *Jung Eun Choi, Su Hwan Kang, Soo Jung Lee, Young Kyung Bae.* Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22 (1): 82–89. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145503/> (дата обращения: 19.05.2021). DOI: 10.1245/s10434-014-3984-z.
35. *Ivana Mrklić, Zenon Pogorelić, Vesna Capkun, Snjezana Tomić.* Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas. *Acta Histochem.* 2013; 115 (4): 344–348. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23031358> (дата обращения: 11.02.2020). DOI: 10.1016/j.acthis.2012.09.006.
36. *Yan Shen, Fang Yang, Wenwen Zhang, Wei Song, Yuxiu Liu, Xiaoxiang Guan.* The Androgen Receptor Promotes Cellular Proliferation by Suppression of G-Protein Coupled Estrogen Receptor Signaling in Triple-Negative Breast Cancer. *Cell Physiol. Biochem.* 2017; 43 (5): 2047–2061. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29059676> (дата обращения: 03.02.2020). DOI: 10.1159/000484187.
37. *Ayca Gucalp, Sara Tolaney, Steven J. Isakoff, James N. Ingle, Minetta C. Liu, Lisa A. Carey, Kimberly Blackwell, Hope Rugo, Lisle Nabell, Andres Forero, Vered Stearns, Ashley S. Doane, Michael Danso, Mary Ellen Moynahan, Lamia F. Momen, Joseph M. Gonzalez, Arooj Akhtar, Dilip D. Giri, Sujata Patil,*

- Kimberly N. Feigin, Clifford A. Hudis, Tiffany A. Traina.* Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (19): 5505–5512. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23965901/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327.
38. *Aristomenis Anestis, Ilianna Zoi, Athanasios G Papavassiliou, Michalis V. Karamouzis.* Androgen Receptor in Breast Cancer-Clinical and Preclinical Research Insights. *Molecules.* 2020; 25 (2): 358. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952272/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.3390/molecules25020358.
39. *Bonnefoi H., Grellety T., Tredan O., Saghatchian M., Dalenc F., Mailliez A., L'Haridon T., Cottu P., Abadie-Lacourtoisie S., You B., Mousseau M., Dauba J., Del Piano F., Desmoulins I., Coussy F., Madranges N., Grenier J., Bidard F.C., Proudhon C., MacGrogan G., Orsini C., Pulido M., Gonçalves A.* A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann. Oncol.* 2016; 27 (5): 812–818. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052658/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1093/annonc/mdw067.
40. *Tiffany A. Traina, Kathy Miller, Denise A. Yardley, Janice Eakle, Lee S. Schwartzberg, Joyce O'Shaughnessy, William Gradishar, Peter Schmid, Eric Winer, Catherine Kelly, Rita Nanda, Ayca Gucalp, Ahmad Awada, Laura Garcia-Estevéz, Maureen E. Trudeau, Joyce Steinberg, Hirdesh Uppal, Iulia Cristina Tudor, Amy Peterson, Javier Cortes.* Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (9): 884–890. URL: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.71.3495?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&utm_medium=cpc&utm_campaign=J_Clin_Oncol_TrendMD_0&utm_source=TrendMD (дата обращения: 19.04.2021). DOI:10.1200/JCO.2016.71.3495.
41. *Ayca Gucalp, Tiffany A. Traina.* Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Curr. Probl. Cancer.* 2016; 40 (2–4): 141–150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816190/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1016/j.crrprcancer.2016.09.004.
42. *Jack J. Chan, Tira J.Y. Tan, Rebecca A. Dent.* Novel therapeutic avenues in triple-negative breast cancer: PI3K/AKT inhibition, androgen receptor blockade, and beyond. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019; 11: 1758835919880429. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636720/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1177/1758835919880429.
43. *Chun-Yu Liu, Ka-Yi Lau, Chia-Chi Hsu, Ji-Lin Chen, Chia-Han Lee, Tzu-Ting Huang, Yi-Ting Chen, Chun-Teng Huang, Po-Han Lin, Ling-Ming Tseng.* Combination of palbociclib with enzalutamide shows in vitro activity in RB proficient and androgen receptor positive triple negative breast cancer cells. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189007. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261702/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0189007.
44. *Carsten Denkert, Cornelia Liedtke, Andrew Tutt, Gunter von Minckwitz.* Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies. *Lancet.* 2017; 389 (10087): 2430–2442. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939063/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32454-0.
45. *Gagan K. Gupta, Amber L. Collier, Dasom Lee, Richard A. Hoefler, Vasilena Zheleva, Lauren L. Siewertsz van Reesema, Angela M. Tang-Tan, Mary L. Guye, David Z. Chang, Janet S. Winston, Billur Samli, Rick J. Jansen, Emanuel F. Petricoin, Matthew P. Goetz, Harry D. Bear, Amy H. Tang.* Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatment Strategies, Unmet Needs, and Potential Targets for Future Therapies. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (9): 2392. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846967/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.3390/cancers12092392.
46. *Giampaolo Bianchini, Justin M. Balko, Ingrid A. Mayer, Melinda E. Sanders, Luca Gianni.* Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2016; 13 (11): 674–690. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184417/> (дата обращения: 25.04.2021). DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.66.
47. *Renata Dalmáschio Daltoé, Klesia Pirola Madeira, Alex Assis de Carvalho, Lucas Cunha Dias de Rezende, Ian Victor Silva, Leticia Batista Azevedo Rangel.* Evaluation of the progesterone receptor status in breast cancer using three different antibodies: a comparison by Allred score system. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013; 7 (1): 331–339. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24427354/> (дата обращения: 25.04.2021). PMID: 24427354; PMCID: PMC3885488.

48. Blamey R.W., Ellis I.O., Pinder S.E., Lee A.H.S., Macmillan R.D., Morgan D.A.L., Robertson J.F.R., Mitchell M.J., Ball G.R., Haybittle J.L., Elston C.W. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990–1999. *Eur. J. Cancer*. 2007; 43 (10): 1548–1555. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17321736/> (дата обращения: 25.04.2021). DOI: 10.1016/j.ejca.2007.01.016.
49. Кометова В.В., Занкин В.В., Хайруллин Р.М., Родионов В.В. Патент РФ № 2547561; 2013.
50. Кум О.И., Шатова Ю.С., Токмаков В.В. Уровень экспрессии андрогенов в опухолевой ткани и его прогностическое значение при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе. *Казанский медицинский журнал*. 2019; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-ekspressii-retseptorov-androgenov-v-opuholevoy-tkani-i-ego-prognosticheskoe-znachenie-pri-lyuminalnom-pervichno-operabelnom> (дата обращения 04.04.2021). DOI: 10.17816/KMJ2019-112.

Поступила в редакцию 15.03.2021; принята 24.05.2021.

Авторский коллектив

Панченко Иван Сергеевич – аспирант 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: pan91ch@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7923-4317>.

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 РФ. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4; e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0096-7126>.

Панченко Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент 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: pan63ch@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9006-2023>.

Шарафутдинов Марат Гакифович – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой 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: mgshar@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8782-4111>.

Образец цитирования

Панченко И.С., Родионов В.В., Панченко С.В., Шарафутдинов М.Г. Особенности клиники, прогноза и лечения андроген-рецептор-позитивного трижды негативного рака молочной железы. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021; 2: 83–96. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-83-96.

CLINICAL CHARACTERISTICS, PROGNOSIS AND TREATMENT OF ANDROGEN-RECEPTOR-POSITIVE TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

I.S. Panchenko¹, V.V. Rodionov², S.V. Panchenko¹, M.G. Sharafutdinov¹

¹ Ulyanovsk Syate University, Ulyanovsk, Russia;

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

This literature review focuses on the prognostic, clinical, and therapeutic characteristics of androgen receptor-positive triple-negative breast cancer.

Breast cancer (BC) is the most common malignant tumor among the female population. It accounts for about 21 % of all malignant neoplasms in Russia. The most unfavorable BC subtype is triple negative breast cancer (TNBC). TNBC is a subgroup of malignant breast tumors characterized by an aggressive progress and poor prognosis. It mostly affects young women. Despite the high sensitivity to neoadjuvant

polychemotherapy, locoregional recurrence rate for TNBC is rather high. Survival rate for patients with TNBC is lower compared to patients with other BC subtypes. Due to the widespread introduction of molecular genetic research methods into the algorithms for BC diagnosis, we can claim that TNBC is a heterogeneous group of tumors with different prognosis, clinical characteristics and response to therapy. Currently, drug therapy for TNBC is based solely on systemic chemotherapy. National treatment standards do not suggest any methods to treat this type of tumor. However, according to recent studies, antiandrogenic drugs can be successfully used in the TNBC therapy. The study of androgen receptor-positive triple-negative breast cancer seems promising for two reasons. The first reason is the availability of IHC diagnostics in most oncological centers in Russia. The second reason is the availability of relatively inexpensive endocrine therapy.

Keywords: breast cancer, triple negative breast cancer, androgen receptor positive triple negative breast cancer, androgen receptors, androgen receptor expression, antiandrogen therapy.

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

References

1. Chisso V.I., Dar'yalova S.L. *Onkologiya: uchebnik s kompakt-diskom* [Oncology: textbook with CD]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 560 (in Russian).
2. *GLOBOCAN 2020*. Available at: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660> (accessed: April 27, 2021).
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu* [Malignant neoplasms in Russia in 2019]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2020. 252 (in Russian).
4. Pankaj Kumar, Rupali Aggarwal. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 293 (2): 247–269. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341644/> (accessed: April 16, 2021). DOI: 10.1007/s00404-015-3859-y.
5. Lubna N. Chaudhary. Early stage triple negative breast cancer: Management and future directions. *Semin. Oncol.* 2020; 47 (4): 201–208. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507668/> (accessed: April 16, 2021). DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.05.006.
6. Cornelia Liedtke, Chafika Mazouni, Kenneth R. Hess, Fabrice André, Attila Tordai, Jaime A. Mejia, W. Fraser Symmans, Ana M. Gonzalez-Angulo, Bryan Hennessy, Marjorie Green, Massimo Cristofanilli, Gabriel N. Hortobagyi, Lajos Pusztai. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (8): 1275–1281. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18250347/> (accessed: April 16, 2021). DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
7. Xiaoxian Li, Jing Yang, Limin Peng, Aysegul A. Sahin, Lei Huo, Kevin C. Ward, Ruth O'Regan, Mylin A. Torres, Jane L. Meisel. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017; 161 (2): 279–287. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27888421/> (accessed: April 16, 2021). DOI: 10.1007/s10549-016-4059-6.
8. Marissa C. van Maaren, Linda de Munck, Luc J.A. Strobbe, Gabe S. Sonke, Pieter J. Westenend, Marjolein L. Smidt, Philip M.P. Poortmans, Sabine Siesling. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. *Int. J. Cancer.* 2019; 144 (2): 263–272. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30368776/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1002/ijc.31914.
9. Zuzana Sporikova, Vladimira Koudelakova, Radek Trojanec, Marian Hajduch. Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin. Breast Cancer.* 2018; 18 (5): e841–e850. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146351/> (accessed: April 16, 2021). DOI: 10.1016/j.clbc.2018.07.023.
10. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnsen H., Akshen L.A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S.X., Lønning P.E., Børresen-Dale A.L., Brown P.O., Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000; 406 (6797): 747–752. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963602/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1038/35021093.
11. Aleix Prat, Joel S. Parker, Olga Karginova, Cheng Fan, Chad Livasy, Jason I. Herschkowitz, Xiaping He, Charles M. Perou. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of

- breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010; 12 (5): R68. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20813035/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1186/bcr2635.
12. Farmer Pierre, Bonnefoi Herve, Becette Veronique, Tubiana-Hulin Michele, Fumoleau Pierre, Larsimont Denis, Macgrogan Gaetan, Bergh Jonas, Cameron David, Goldstein Darlene, Duss Stephan, Nicoulaz Anne-Laure, Brisken Cathrin, Fiche Maryse, Delorenzi Mauro, Iggo Richard. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene.* 2005; 24 (29): 4660–4671. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15897907/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1038/sj.onc.1208561.
 13. Fitzal F., Filipits M., Fesl C., Rudas M., Greil R., Balic M., Moinfar F., Herz W., Dubsy P., Bartsch R., Ferree S., Schaper C., Gnant M. PAM-50 predicts local recurrence after breast cancer surgery in postmenopausal patients with ER+/HER2- disease: results from 1204 patients in the randomized ABCSG-8 trial. *Br. J. Surg.* 2021; 108 (3): 308–314. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608712/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1093/bjs/znaa089.
 14. Brian D. Lehmann, Joshua A. Bauer, Xi Chen, Melinda E. Sanders, A. Bapsi Chakravarthy, Yu Shyr, Jennifer A. Pietenpol. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (7): 2750–2767. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21633166/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1172/JCI45014.
 15. Li Yin, Jiang-Jie Duan, Xiu-Wu Bian, Shi-Cang Yu. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020; 22 (1): 61. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517735/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1186/s13058-020-01296-5.
 16. Matthew D. Burstein, Anna Tsimelzon, Graham M. Poage, Kyle R. Covington, Alejandro Contreras, Suzanne A.W. Fuqua, Michelle I. Savage, C. Kent Osborne, Susan G. Hilsenbeck, Jenny C. Chang, Gordon B. Mills, Ching C. Lau, Powel H. Brown. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2015; 21 (7): 1688–1698. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208879/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
 17. Yi-Rong Liu, Yi-Zhou Jiang, Xiao-En Xu, Ke-Da Yu, Xi Jin, Xin Hu, Wen-Jia Zuo, Shuang Hao, Jiong Wu, Guang-Yu Liu, Gen-Hong Di, Da-Qiang Li, Xiang-Huo He, Wei-Guo Hu, Zhi-Ming Shao. Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975198/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1186/s13058-016-0690-8.
 18. Clasina M. Venema, Rico D. Bense, Tessa G. Steenbruggen, Hilde H. Nienhuis, Si-Qi Qiu, Michel van Kruchten, Myles Brown, Rulla M. Tamimi, Geke A.P. Hospers, Carolina P. Schröder, Rudolf S.N. Fehrmann, Elisabeth G.E. de Vries. Consideration of breast cancer subtype in targeting the androgen receptor. *Pharmacol. Ther.* 2019; 200: 135–147 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077689/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.05.005.
 19. Debashis Sarker, Alison H.M. Reid, Timothy A. Yap, Johann S. de Bono. Targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (15): 4799–4805. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638457/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0125.
 20. Min Ni, Yiwen Chen, Elgene Lim, Hallie Wimberly, Shannon T. Bailey, Yuuki Imai, David L. Rimm, X. Shirley Liu, Myles Brown. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Cell.* 2011; 20 (1): 119–131. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741601/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1016/j.ccr.2011.05.026.
 21. Francisco E. Vera-Badillo, Arnoud J. Templeton, Paulo de Gouveia, Ivan Diaz-Padilla, Philippe L. Beaudard, Mustafa Al-Mubarak, Bostjan Seruga, Ian F. Tannock, Alberto Ocana, Eitan Amir. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Natl. Cancer Inst.* 2014; 106 (1): djt319. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24273215/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1093/jnci/djt319.
 22. Debora Basile, Marika Cinausero, Donatella Iacono, Giacomo Pelizzari, Marta Bonotto, Maria Grazia Vitale, Lorenzo Gerratana, Fabio Puglisi. Androgen receptor in estrogen receptor positive breast cancer: Beyond expression. *Cancer Treat. Rev.* 2017; 61: 15–22. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29078133/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.09.006.
 23. Ki-Tae Hwang, Young A. Kim, Jongjin Kim, Jeong Hwan Park, In Sil Choi, Kyu Ri Hwang, Young Jun Chai, Jin Hyun Park. Influence of Androgen Receptor on the Prognosis of Breast Cancer. *J. Clin. Med.*

- 2020; 9 (4): 1083. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290220/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.3390/jcm9041083.
24. Kevin H. Kensler, Elizabeth M. Poole, Yujing J. Heng, Laura C. Collins, Benjamin Glass, Andrew H. Beck, Aditi Hazra, Bernard A. Rosner, A. Heather Eliassen, Susan E. Hankinson, Eric P. Winer, Myles Brown, Rulla M. Tamimi. Androgen Receptor Expression and Breast Cancer Survival: Results From the Nurses' Health Studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2019; 111 (7): 700–708. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445651/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1093/jnci/djy173.
25. Barbara Tagliaferri, Erica Quaquarini, Raffaella Palumbo, Emanuela Balletti, Daniele Presti, Alberto Malovini, Manuela Agozzino, Cristina Maria Teragni, Andrea Terzoni, Antonio Bernardo, Laura Villani, Federico Sottotetti. Role of androgen receptor expression in early stage ER+/PgR-/HER2-breast cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2020; 12: 1758835920958355. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994808/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1177/1758835920958355.
26. McNamara K.M., Yoda T., Takagi K., Miki Y., Suzuki T., Sasano H. Androgen receptor in triple negative breast cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013; 133: 66–76. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22982153/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.08.007.
27. Kristine Astvatsaturyan, Yong Yue, Ann E. Walts, Shikha Bose. Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinicopathologic, prognostic, and predictive features. *PLoS One.* 2018; 13 (6): e0197827. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29883487/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0197827.
28. Teoh P.Y., Tan G.C., Mahsin H., Wong Y.P. Androgen receptor expression in triple negative breast carcinoma and its association with the clinicopathological parameters. *Malays J. Pathol.* 2019; 41 (2): 125–132. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427547/> (accessed: April 19, 2021). PMID: 31427547.
29. Thomas Grellety. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: From biology to therapy. *Bull. Cancer.* 2020; 107 (4): 506–516. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145961/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.12.012.
30. Xiao-Qing Hu, Wei-Li Chen, Hai-Guang Ma, Ke Jiang. Androgen receptor expression identifies patient with favorable outcome in operable triple negative breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (34): 56364–56374. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915596/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.18632/oncotarget.16913.
31. Yoshinari Ogawa, Eishu Hai, Kanako Matsumoto, Katsumi Ikeda, Shinya Tokunaga, Hisashi Nagahara, Katsunobu Sakurai, Takeshi Inoue, Yukio Nishiguchi. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int. J. Clin. Oncol.* 2008; 13 (5): 431–435. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946753/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1007/s10147-008-0770-6.
32. Yuka Asano, Shinichiro Kashiwagi, Wataru Goto, Sayaka Tanaka, Tamami Morisaki, Tsutomu Takashima, Satoru Noda, Naoyoshi Onoda, Masahiko Ohsawa, Kosei Hirakawa, Masaichi Ohira. Expression and Clinical Significance of Androgen Receptor in Triple-Negative Breast Cancer Cancers. *Cancers (Basel).* 2017; 9 (1): 4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28067809> (accessed: February 11, 2020). DOI: 10.3390/cancers9010004.
33. Changjun Wang, Bo Pan, Hanjiang Zhu, Yidong Zhou, Feng Mao, Yan Lin, Qianqian Xu, Qiang Sun. Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: A metaanalysis. *Oncotarget.* 2016; 7 (29): 46482–46491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27374089> (accessed: February 03, 2020). DOI:10.18632/oncotarget.10208.
34. Jung Eun Choi, Su Hwan Kang, Soo Jung Lee, Young Kyung Bae. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22 (1): 82–89. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145503/> (accessed: May 19, 2021). DOI: 10.1245/s10434-014-3984-z.
35. Ivana Mrklić, Zenon Pogorelić, Vesna Capkun, Snjenzana Tomić. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas. *Acta Histochem.* 2013; 115 (4): 344–348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23031358> (accessed: February 11, 2020). DOI: 10.1016/j.ac-this.2012.09.006.
36. Yan Shen, Fang Yang, Wenwen Zhang, Wei Song, Yuxiu Liu, Xiaoxiang Guan. The Androgen Receptor Promotes Cellular Proliferation by Suppression of G-Protein Coupled Estrogen Receptor Signaling in

- Triple-Negative Breast Cancer. *Cell Physiol. Biochem.* 2017; 43 (5): 2047–2061. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29059676> (accessed: February 03, 2020). DOI: 10.1159/000484187.
37. Ayca Gucalp, Sara Tolaney, Steven J. Isakoff, James N. Ingle, Minetta C. Liu, Lisa A. Carey, Kimberly Blackwell, Hope Rugo, Lisle Nabell, Andres Forero, Vered Stearns, Ashley S. Doane, Michael Danso, Mary Ellen Moynahan, Lamia F. Momen, Joseph M. Gonzalez, Arooj Akhtar, Dilip D. Giri, Sujata Patil, Kimberly N. Feigin, Clifford A. Hudis, Tiffany A. Traina. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (19): 5505–5512. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23965901/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327.
38. Aristomenis Anestis, Ilianna Zoi, Athanasios G Papavassiliou, Michalis V. Karamouzis. Androgen Receptor in Breast Cancer—Clinical and Preclinical Research Insights. *Molecules.* 2020; 25 (2): 358. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952272/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.3390/molecules25020358.
39. Bonnefoi H., Grellety T., Tredan O., Saghatchian M., Dalenc F., Mailliez A., L'Haridon T., Cottu P., Abadie-Lacourtoisie S., You B., Mousseau M., Dauba J., Del Piano F., Desmoulins I., Coussy F., Madranges N., Grenier J., Bidard F.C., Proudhon C., MacGrogan G., Orsini C., Pulido M., Gonçalves A. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann. Oncol.* 2016; 27 (5): 812–818. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052658/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1093/annonc/mdw067.
40. Tiffany A. Traina, Kathy Miller, Denise A. Yardley, Janice Eakle, Lee S. Schwartzberg, Joyce O'Shaughnessy, William Gradishar, Peter Schmid, Eric Winer, Catherine Kelly, Rita Nanda, Ayca Gucalp, Ahmad Awada, Laura Garcia-Estevez, Maureen E. Trudeau, Joyce Steinberg, Hirdesh Uppal, Iulia Cristina Tudor, Amy Peterson, Javier Cortes. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (9): 884–890. Available at: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.71.3495?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&utm_medium=cpc&utm_campaign=J_Clin_Oncol_TrendMD_0&utm_source=TrendMD (accessed: April 19, 2021). DOI:10.1200/JCO.2016.71.3495.
41. Ayca Gucalp, Tiffany A. Traina. Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Curr. Probl. Cancer.* 2016; 40 (2-4): 141–150. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816190/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1016/j.crrprobcancer.2016.09.004.
42. Jack J. Chan, Tira J.Y. Tan, Rebecca A. Dent. Novel therapeutic avenues in triple-negative breast cancer: PI3K/AKT inhibition, androgen receptor blockade, and beyond. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019; 11: 1758835919880429. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636720/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1177/1758835919880429.
43. Chun-Yu Liu, Ka-Yi Lau, Chia-Chi Hsu, Ji-Lin Chen, Chia-Han Lee, Tzu-Ting Huang, Yi-Ting Chen, Chun-Teng Huang, Po-Han Lin, Ling-Ming Tseng. Combination of palbociclib with enzalutamide shows in vitro activity in RB proficient and androgen receptor positive triple negative breast cancer cells. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189007. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261702/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0189007.
44. Carsten Denkert, Cornelia Liedtke, Andrew Tutt, Gunter von Minckwitz. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies. *Lancet.* 2017; 389 (10087): 2430–2442. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939063/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32454-0.
45. Gagan K. Gupta, Amber L. Collier, Dasom Lee, Richard A. Hoefler, Vasilena Zheleva, Lauren L. Siewerts van Reesema, Angela M. Tang-Tan, Mary L. Guye, David Z. Chang, Janet S. Winston, Billur Samli, Rick J. Jansen, Emanuel F. Petricoin, Matthew P. Goetz, Harry D. Bear, Amy H. Tang. Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatment Strategies, Unmet Needs, and Potential Targets for Future Therapies. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (9): 2392. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846967/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.3390/cancers12092392.
46. Giampaolo Bianchini, Justin M. Balko, Ingrid A. Mayer, Melinda E. Sanders, Luca Gianni. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2016; 13 (11): 674–690. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184417/> (accessed: April 25, 2021). DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.66.

47. Renata Dalmaschio Daltoé, Klesia Pirola Madeira, Alex Assis de Carvalho, Lucas Cunha Dias de Rezende, Ian Victor Silva, Leticia Batista Azevedo Rangel. Evaluation of the progesterone receptor status in breast cancer using three different antibodies: a comparison by Allred score system. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013; 7 (1): 331–339. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24427354/> (accessed: April 25, 2021). PMID: 24427354; PMCID: PMC3885488.
48. Blamey R.W., Ellis I.O., Pinder S.E., Lee A.H.S., Macmillan R.D., Morgan D.A.L., Robertson J.F.R., Mitchell M.J., Ball G.R., Haybittle J.L., Elston C.W. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990–1999. *Eur. J. Cancer.* 2007; 43 (10): 1548–1555. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17321736/> (accessed: April 25, 2021). DOI: 10.1016/j.ejca.2007.01.016.
49. Kometova V.V., Zankin V.V., Khayrullin R.M., Rodionov V.V. *Patent RF № 2547561*; 2013 (in Russian).
50. Kit O.I., Shatova Yu.S., Tokmakov V.V. Uroven' ekspressii androgenov v opukholevoy tkani i ego prognosticheskoe znachenie pri lyuminal'nom pervichno-operabel'nom rake molochnoy zhelezy bez giperekspressii Her2/neu u zhenshchin v postmenopauze [Androgen expression rate in tumor tissue and its prognostic value in primary operable luminal breast cancer without Her2/neu overexpression in postmenopausal women]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2019; 1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-ekspressii-retseptorov-androgenov-v-opukholevoy-tkani-i-ego-prognosticheskoe-znachenie-pri-lyuminalnom-pervichno-operabel'nom/> (accessed: April 04, 2021). DOI: 10.17816/KMJ2019-112.

Received 15 March 2021; accepted 24 May 2021.

Information about the authors

Panchenko Ivan Sergeevich, Post-graduate Student, 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: pan91ch@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7923-4317>.

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 V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russia, Moscow, Akademik Oparin St., 4; e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0096-7126>.

Panchenko Sergey Viktorovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate 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: pan63ch@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9006-2023>.

Sharafutdinov Marat Gakifovich, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the 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: mgshar@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8782-4111>.

For citation

Panchenko I.S., Rodionov V.V., Panchenko S.V., Sharafutdinov M.G. Osobennosti kliniki, prognoza i lecheniya androgen-retseptor-pozitivnogo trizhdy negativnogo raka molochnoy zhelezy [Clinical features, prognosis and treatment of androgen-receptor-positive triple-negative breast cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2021; 2: 83–96. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-83-96 (in Russian).

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.288

DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-97-105

УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИСПОСОБЛЕНИЯ К ДОПОЛНИТЕЛЬНОМУ РЕСПИРАТОРНОМУ СОПРОТИВЛЕНИЮ

Ю.Ю. Бяловский, И.С. Ракитина

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Рязань, Россия

Проблема приспособления к дополнительному респираторному сопротивлению в последнее время становится все более актуальной в связи с ростом бронхолегочных заболеваний. Поэтому естественен интерес к нелекарственным механизмам компенсации резистивного дыхания человека.

Целью исследования являлась оценка условно-рефлекторных изменений функционального состояния испытуемых в условиях дополнительного респираторного сопротивления.

Материалы и методы. Работа проведена на 55 практически здоровых испытуемых обоего пола в возрасте от 18 до 36 лет. Дополнительное респираторное сопротивление моделировалось инспираторными резистивными нагрузками величиной 40, 60, 70 и 80 % от максимального внутриротового давления. Условный дыхательный рефлекс на резистивные дыхательные нагрузки вырабатывался по типу короткоотставленного с периодом изолированного действия условного сигнала 30 с. Исследовались поведенческие, вегетативные, газовые и энергетические показатели организма до и после формирования условного рефлекса.

Результаты. Показано, что условно-рефлекторные сдвиги физиологических показателей в процессе приспособления к дополнительному респираторному сопротивлению существенно отличаются от соответствующих безусловно-рефлекторных изменений как по характеру, так и по интенсивности. Условно-рефлекторные механизмы уменьшают интенсивность сдвигов моторного компонента системы внешнего дыхания, что, по-видимому, является основной причиной снижения вероятности появления аверсивного поведения.

Выводы. Поведенческие изменения после формирования условного дыхательного рефлекса на дополнительное респираторное сопротивление характеризуются снижением вероятности появления аверсивных форм поведения. Условно-рефлекторная реализация возрастающих по интенсивности резистивных нагрузок выражается в меньшей физиологической стоимости приспособления к дополнительному респираторному сопротивлению относительно безусловно-рефлекторного типа реализации.

Ключевые слова: приспособление, условный дыхательный рефлекс, дополнительное респираторное сопротивление.

Введение. Проблема приспособления к дополнительному респираторному сопротивлению (ДРС) в последнее время становится все более актуальной в связи с ростом бронхолегочных заболеваний [1–3].

Вместе с тем арсенал методов компенсации таких состояний в значительной степени пополняется за счет средств медикаментозной коррекции, что не является оптимальным с

точки зрения баланса протекающих физиологических процессов.

Согласно учению П.К. Анохина и его школы, системы внешнего дыхания и кровообращения для поддержания газового гомеостаза действуют как иерархия функциональных систем (ФУС), интегрированных на основе мультипараметрического взаимодействия [3–6]. Особую роль в обеспечении оптимального га-

зового состава крови играют кардиореспираторные взаимоотношения [7, 8]. Поэтому естественен интерес к нелекарственным механизмам компенсации резистивного дыхания человека, к которым относится условно-рефлекторная оптимизация биомеханики дыхания в условиях ДРС.

Цель исследования. Оценка условно-рефлекторных изменений функционального состояния испытуемых в условиях дополнительного респираторного сопротивления.

Материалы и методы. Работа проведена на 55 практически здоровых испытуемых обоего пола в возрасте от 18 до 36 лет. Дополнительное респираторное сопротивление моделировалось инспираторными резистивными нагрузками величиной 40, 60, 70 и 80 % от максимального внутриротового давления (P_{mmax}), предъявляемыми скрыто для пациента с помощью дозирующего устройства [9]. P_{mmax} измерялось в см вод. ст. при полном перекрытии воздухоносных путей и принималось за 100 %. Механизмы приспособления к ДРС изучались в рамках условно-рефлекторной и безусловно-рефлекторной биологических моделей.

Условный дыхательный рефлекс на резистивные дыхательные нагрузки вырабатывался по типу короткоотставленного, с периодом изолированного действия условного сигнала (УС) 30 с. В качестве УС использовался звук в виде чистого тона частотой 2000 Гц и уровнем громкости 10 дБ. Условный дыхательный рефлекс считался выработанным, если в период изолированного действия условного сигнала стабильно возникло углубление и учащение дыхания. Условно-рефлекторные изменения рассчитывались как $\Delta K/K_{\text{исх}} \times 100\%$, где ΔK – разность между величиной параметра в период изолированного действия УС и исходным значением показателя $K_{\text{исх}}$, принималась больше 40 %. Количество сочетаний УС с ДРС до появления стойких условно-рефлекторных изменений, как правило, составляло от 4 до 7.

Исследовались основные характеристики ФуС газового гомеостаза: внешний (поведенческий) контур саморегуляции; внешний (неповеденческий) контур саморегуляции: вентиляторный и моторный выход подсистемы

внешнего дыхания; внутренний контур саморегуляции – газотранспортная подсистема кровообращения и крови. Поведенческие реакции испытуемых регистрировались с помощью этографа, после обработки определялась вероятность появления ориентировочно-исследовательских реакций (ОИР), реакций психоэмоционального напряжения, двигательных реакций и реакций ухода из исследования (подача стоп-сигнала, срыв маски). Вентиляторный выход включал оценку общей вентиляции легких (л/мин), моторный выход характеризовал центрально-инспираторную активность и оценивался по изменениям внутриротового давления (см вод. ст.) и общим энергозатратам (определяемым методом непрямой калориметрии, ккал/мин). Внутренний контур саморегуляции параметрировался показателями системы кровообращения (минутный объем кровообращения (МОК), мл/мин; вегетативный индекс Кердо (ВИК)), состояние газового гомеостаза определялось парциальным давлением кислорода и углекислого газа в альвеолярном воздухе (PAO_2 , $PACO_2$, мм рт. ст.). Регистрация физиологических показателей осуществлялась с помощью спироанализатора Spirolab III SpO₂, компьютерного ультразвукового спирографа Spiro Scout, кислородного монитора Datex AS/3 Monitor.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета SPSS Statistics 17. Для обоснования корректности использования параметрических методов обработки в отношении используемых статистических данных проводилась проверка нормальности распределения критерием Шапиро–Уилка и равенства дисперсий тестом Левена. Методом вариационной статистики оценивались внутригрупповые показатели с определением среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего (m). Межгрупповые различия, оцениваемые с помощью критерия t Стьюдента, считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Нашими исследованиями показано, что физиологические механизмы приспособления к ДРС существенно зависят как от величины действующей резистивной нагрузки, так и от способа

приспособления – врожденного типа (безусловно-рефлекторные механизмы) или приобретенного в ходе обучения (условно-рефлекторные механизмы).

При реализации малых величин ДРС в рамках безусловно-рефлекторной модели (40 % P_{тmax}) в поведенческой сфере испытуемых отмечалось нарастание вероятности появления реакций напряжения ($p < 0,05$), которые сопровождалась мимикой, выражающей напряжение, неудовольствие, реже – мотанием головой, эмоциональной жестикуляцией; повышалась вероятность двигательных реакций ($p < 0,05$) в виде повышения частоты и амплитуды движения рук, перемещения

тела испытуемого на кресле, непроизвольных сжатий или закручивания шлангов, несанкционированного перемещения оборудования и т.д. (рис. 1). Достоверного роста вероятности появления ОИР и актов «ухода из исследования» на 40 % P_{тmax} не отмечалось ($p > 0,05$). Изменения внешнего дыхания характеризовались недостоверным увеличением уровня вентиляции легких ($p > 0,05$) и существенным ($p < 0,01$) ростом внутриротового давления при минимальном увеличении валовых энергозатрат ($p > 0,05$). ВИК значимо изменялся в сторону ваготонии ($p < 0,05$), изменения МОК, P_{АО₂} и P_{АСО₂} были несущественными ($p > 0,05$).

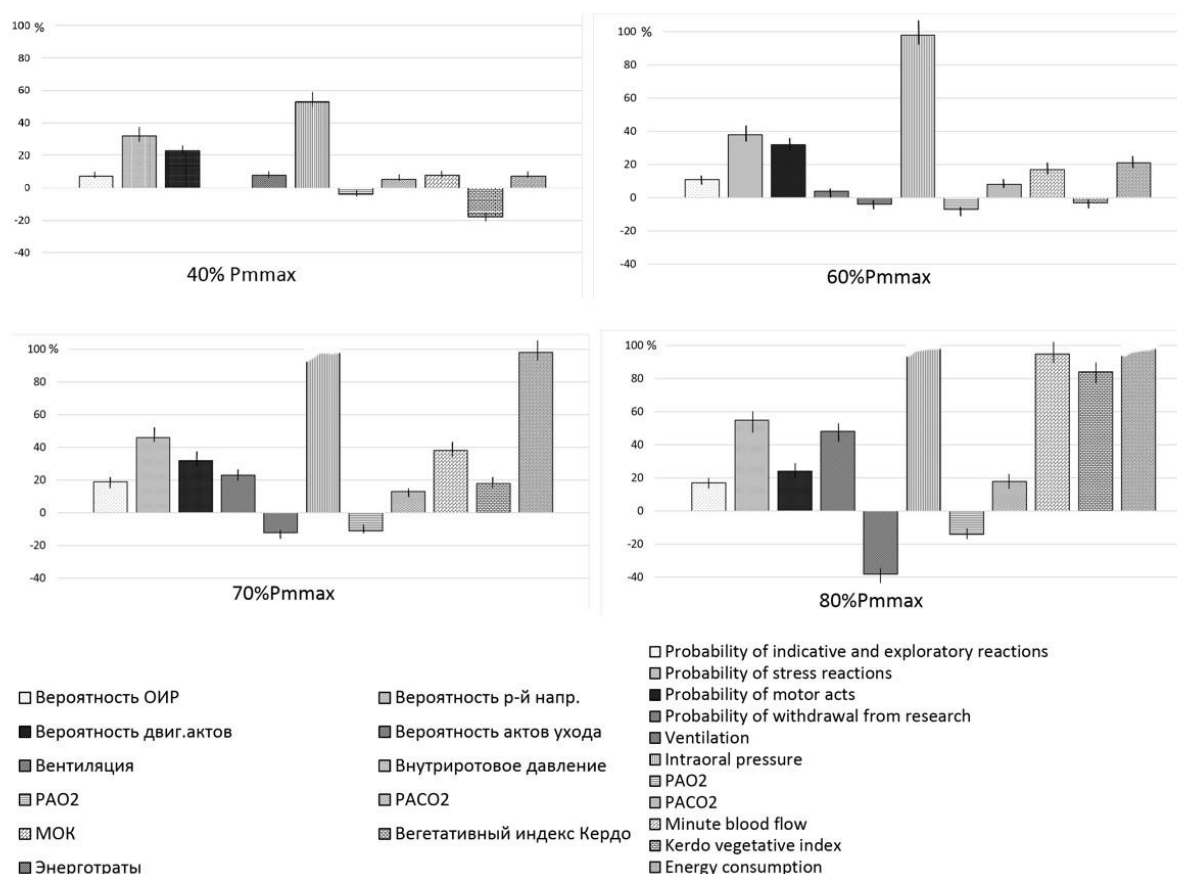


Рис. 1. Показатели интенсивности сдвигов поведенческих параметров, параметров вегетативного обеспечения и общих энергозатрат у испытуемых в условиях ступенчатого увеличения ДРС до формирования условного дыхательного рефлекса, %

Fig. 1. Indicators of shift intensity in behavioral parameters, parameters of autonomic provision and overall energy expenditure in subjects under a stepwise increase in additional breathing resistance before the formation of a conditioned respiratory reflex, %

Безусловно-рефлекторная реализация средних величин ДРС (60–70 % P_{mmax}) характеризовалась последовательным нарастанием вероятности аверсивных форм поведения. Это касалось как существенного роста вероятности появления реакций напряжения и двигательных реакций ($p < 0,05$), так и достоверного увеличения вероятности ОИР и актов ухода ($p < 0,05$). Поведение типа ОИР включало осмотр помещения, рабочего места, попытки взглянуть на пульт управления, реже – ощупывание, прикосновения к оборудованию. Особый интерес представляло поведение типа «уход из исследования», оно включало подачу стоп-сигнала и, реже, срывание маски. Наблюдались и скрытые реакции ухода, которые выражались в дыхании «мимо маски», т.е. в незаметной разгерметизации подмасочного пространства. Среди изменений внешнего дыхания следует отметить нарастание гиповентиляторных сдвигов ($p < 0,05$) и продолжающийся рост внутриротового давления ($p < 0,001$), сопровождающийся значительным увеличением валовых энергозатрат ($p < 0,01$). Наблюдалось увеличение МОК ($p < 0,05$), сопровождающееся симпатикотоническими сдвигами ВИК ($p < 0,05$). При этом изменения показателей газового гомеостаза PAO_2 и $PACO_2$ оставались незначительными ($p > 0,05$).

При безусловно-рефлекторной реализации максимальной градации резистивной нагрузки (80 % P_{mmax}) был активно задействован внешний (поведенческий) контур саморегуляции. Это выражалось в существенном возрастании вероятности аверсивных форм поведения – реакций напряжения ($p < 0,01$), двигательной активности ($p < 0,05$), ОИР ($p < 0,05$), ухода из исследования ($p < 0,01$). Изменения внешнего дыхания характеризовались снижением вентиляции ($p < 0,01$) при крайних степенях увеличения ($p < 0,0001$) внутриротового давления с выраженным увеличением валовых энергозатрат ($p < 0,001$). Отмечались существенные сдвиги со стороны кровообращения: рост МОК ($p < 0,01$), значительные симпатикотонические изменения ВИК ($p < 0,01$). Такие значительные физиологические траты со стороны ведущих эффекторов сопровождались достоверными сдвигами

газового гомеостаза: снижением PAO_2 и ростом $PACO_2$ ($p < 0,05$).

Условно-рефлекторное обучение существенно изменяло механизмы приспособления к ДРС (рис. 2).

При малых величинах подкрепления (40 % P_{mmax}) не отмечалось изменений в динамике поведения испытуемых относительно показателей при незатрудненном дыхании. Так, практически не удалось зафиксировать увеличения вероятности реакций напряжения и актов ухода, а рост вероятности ОИР и двигательных реакций был крайне незначительным ($p > 0,05$). Изменения внешнего дыхания характеризовались недостоверным уменьшением уровня вентиляции легких ($p > 0,05$) и умеренным ($p < 0,05$) ростом внутриротового давления при отсутствии изменений валовых энергозатрат ($p > 0,05$). Изменения МОК, ВИК, PAO_2 и $PACO_2$ были недостоверными ($p > 0,05$). Таким образом, условно-рефлекторные изменения поведения, внешнего дыхания, параметров кровообращения, газового состава крови были меньше в сравнении с аналогичными изменениями при реализации врожденных дыхательных рефлексов.

Данная закономерность сохранялась и в отношении средних величин ДРС (60–70 % P_{mmax}): не отмечалось нарастания аверсивных форм поведения (вероятности появления реакций напряжения и актов ухода даже при подкреплении 70 % P_{mmax} достоверно не отличались от аналогичных величин при незатрудненном дыхании ($p > 0,05$)). Показатели внешнего дыхания характеризовались прогрессирующим ростом внутриротового давления ($p < 0,01$), незначительным ростом энергозатрат ($p > 0,05$) и постепенным снижением уровня вентиляции ($p < 0,05$). Показатели кровообращения демонстрировали плавный рост МОК ($p < 0,05$) на фоне выраженной симпатикотонии (ВИК, $p < 0,01$). Важно, что изменения показателей газового гомеостаза PAO_2 и $PACO_2$ оставались незначительными ($p > 0,05$). Таким образом, и в диапазоне средних величин ДРС условно-рефлекторное управление значительно уменьшает величины сдвигов параметров системы внешнего дыхания, кровообращения, газового состава, минимизирует

энерготраты при уменьшении вероятности возникновения аверсивных форм поведения.

На максимальной величине подкрепления (80 % P_{mmax}), хотя и отмечалось нарастание вероятности аверсивных форм поведения: реакций напряжения ($p > 0,05$), двигательной активности ($p < 0,05$), ОИР ($p < 0,05$), ухода из исследования ($p > 0,05$), – уровень вероятности аверсивного поведения был существенно ниже по сравнению с безусловно-рефлекторной моделью. Показатели внешнего дыхания характеризовались прогрессирующим ростом

внутриротового давления ($p < 0,01$), умеренным ростом энерготрат ($p < 0,05$) и гиповентиляторными изменениями ($p < 0,05$). В динамике показателей кровообращения отмечался рост МОК ($p < 0,05$) на фоне выраженной симпатикотонии (ВИК, $p < 0,01$). Важным обстоятельством явилось то, что сдвиги показателей газового гомеостаза на величине подкрепления 80 % P_{mmax} (РАО₂ и РАСО₂) так и не достигали достоверных различий с незатрудненным дыханием ($p > 0,05$).

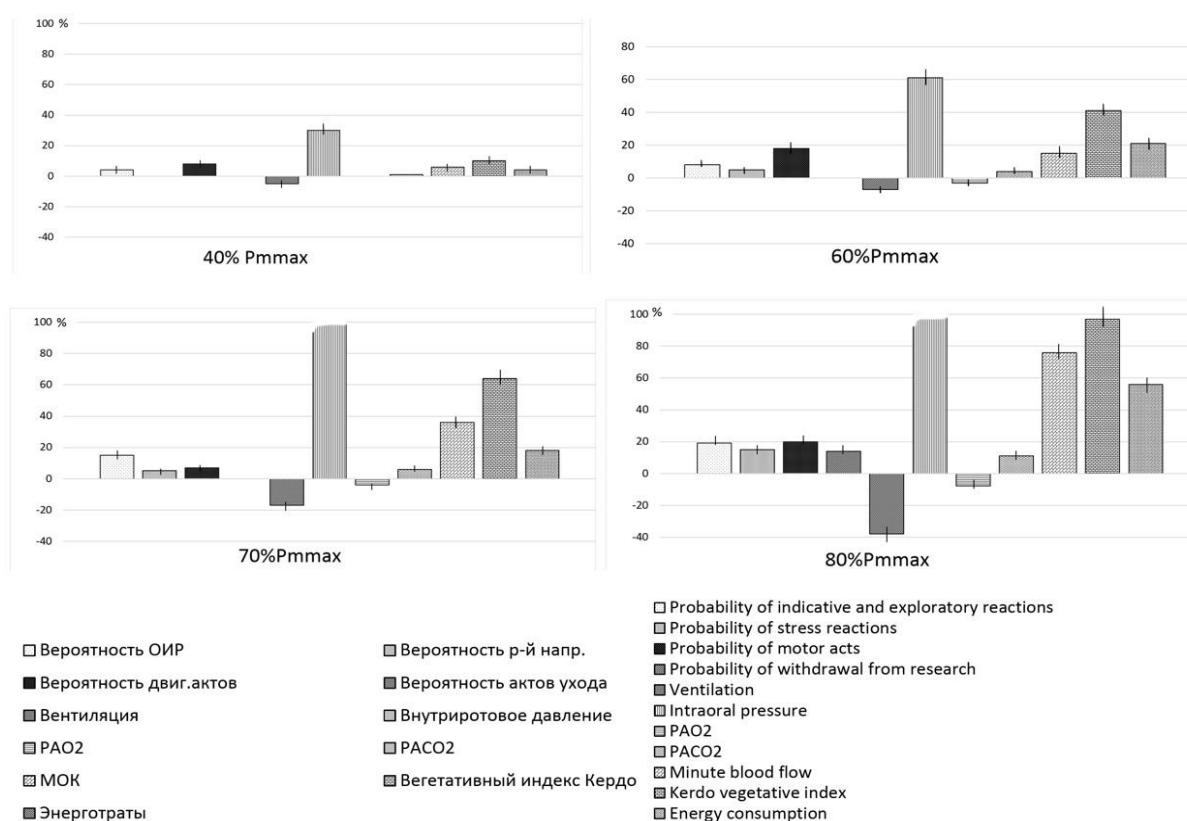


Рис. 2. Интенсивность сдвигов поведенческих параметров, параметров вегетативного обеспечения и общих энерготрат у испытуемых в условиях ступенчатого увеличения ДРС после формирования условного дыхательного рефлекса, %

Fig. 2. Indicators of shift intensity in behavioral parameters, parameters of autonomic provision and overall energy expenditure in subjects under a stepwise increase in additional breathing resistance after the formation of a conditioned respiratory reflex, %

Полученные результаты свидетельствуют о том, что условно-рефлекторные сдвиги физиологических показателей в процессе приспособления к ДРС существенно отличаются как по характеру, так и по интенсивности от

соответствующих безусловно-рефлекторных изменений. Прежде всего, отмечалась низкая вероятность поведенческих сдвигов по всем группам анализируемых форм поведения (ОИР, реакции напряжения, двигательные,

акты ухода). Так, на величине подкрепления в диапазоне от 40 до 70 % Pmтах не наблюдалось нарастания вероятности поведенческих реакций ухода из исследования (как открытых, так и скрытых), а изменения вероятности реакций напряжения были крайне минимальными по отношению к поведению при незатрудненном дыхании. Данные факты свидетельствуют об оптимизации поведенческих компонентов функционального состояния испытуемых при условно-рефлекторном типе приспособления к ДРС.

Изменения моторного выхода системы внешнего дыхания (внутриротовое давление) в ходе приспособления к нарастающим величинам ДРС сохраняли устойчивую тенденцию к росту, что подтверждает точку зрения большинства исследователей о том, что дыхательная мускулатура является ведущим фактором в условиях повышенного аэродинамического сопротивления [10–12]. Вместе с тем условно-рефлекторные механизмы существенно уменьшали интенсивность сдвигов моторных компонентов системы внешнего дыхания, что, по-видимому, является основной причиной снижения вероятности появления аверсивного поведения. Существенные адаптивные перестройки в ходе реализации условного дыхательного рефлекса испытывала система внешнего дыхания. Упреждающая гипервентиляция в период изолированного действия УС обеспечивала более экономный тип дыхания во время подкрепления, что подтверждалось выраженной тенденцией к уменьшению вентиляции (устойчивый гиповентиляторный сдвиг). Экономия физиологических ресурсов в наибольшей степени отражалась на показателях моторного выхода системы внешнего дыхания – внутриротовом давлении и валовых энергозатратах, что, по-видимому, обуславливало более спокойное поведение испытуемых во время действия ДРС.

Показательным являлось и соотношение условно- и безусловно-рефлекторных сдвигов со стороны газового состава и кровообращения: практически на всех исследованных ве-

личинах подкрепления условного рефлекса эти сдвиги были меньшими, нежели до обучения. Таким образом, можно заключить, что условно-рефлекторная реализация возрастающих по интенсивности резистивных нагрузок характеризуется меньшей физиологической стоимостью сходного по внешним параметрам результата, но достигаемого без формирования условного рефлекса [13].

Представленные данные можно использовать при разработке немедикаментозных способов компенсации и лечения обструктивных заболеваний органов дыхания человека, а также для оптимизации применения средств индивидуальной защиты органов дыхания, водолазного и космического снаряжения и в иных ситуациях, связанных с дополнительным респираторным сопротивлением.

Выводы:

1. Условно-рефлекторная перестройка приспособления к дополнительному респираторному сопротивлению включает поведенческие, вентиляторные, моторные, газотранспортные механизмы.
2. Поведенческие изменения после формирования условного дыхательного рефлекса на дополнительное респираторное сопротивление характеризуются снижением вероятности появления аверсивных форм поведения.
3. Условно-рефлекторные механизмы существенно уменьшают интенсивность сдвигов моторного выхода системы внешнего дыхания.
4. Упреждающая гипервентиляция в период изолированного действия условного сигнала обеспечивает более экономный тип дыхания во время подкрепления, что формирует более экономичный дыхательный паттерн во время действия дополнительного респираторного сопротивления.
5. Условно-рефлекторная реализация возрастающих по интенсивности резистивных нагрузок характеризуется меньшей физиологической стоимостью приспособления к дополнительному респираторному сопротивлению относительно безусловно-рефлекторного типа реализации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Анохина Т.Н., Барышникова Л.А., Богомазов И.Ю., Борисов С.Е., Васильева И.А., Вишнякова М.В., Вишнякова М.В., Галимзянов Ф.В., Гунтупова Л.Д., Жестков А.В., Зайцев А.А., Зимина В.Н., Золкин В.Н., Зятенков А.В., Зятенков А.В., Игнатова Г.Л., Клишко Н.Н., Коган Е.А., Коков Л.С., Колбанов К.И., Колобухина Л.В., Костинов М.П., Куликова М.Е., Ловачева О.В., Мотус И.Я., Невзорова В.А., Паршин В.Д., Пикин О.В., Попов А.Ф., Прудков М.И., Роцев И.П., Руднов В.А., Самойлова А.Г., Синопальников А.И., Соколов В.В., Суханова Г.И., Тестов В.В., Толстов П.А., Фассахов Р.С., Фесенко О.В., Франк Г.А., Царева Н.А., Цеймах Е.А., Черноусова Л.Н., Черных Т.Н., Шойхет Я.Н., Шутилин И.О. Респираторная медицина. М.; 2017; 3. 462.
2. Кучмин А.Н., Евсюков К.Б., Шуленин С.Н., Шевелев А.А. Рациональные подходы к лечению кашля. Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2019; 1: 50–54.
3. Лотков В.С., Будаиш Д.С., Васюков П.А., Дудинцева Н.В., Бараева Р.А. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких. Самара; 2018. 55.
4. Судаков К.В. Итоги и перспективы развития теории функциональных систем. Вестник Российской академии медицинских наук. 2009; 8: 3–10.
5. Судаков К.В. От молекул и генов к функциональным системам. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011; 4: 3–6.
6. Хруцкий К.С. Теория функциональных систем в медицине: методологические аспекты. Вестник Российской академии медицинских наук. 2009; 8: 11–15.
7. Судаков К.В. Теория функциональных систем: постулаты и принципы построения организма человека в норме и при патологии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2007; 4: 1–11.
8. Судаков К.В. Функциональные системы организма. Наука в России. 2003; 2: 14–17.
9. Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С.В. Физиологические механизмы резистивного дыхания человека. Воронеж; 2018. 412.
10. Lin S.L. Simulation of Mechanical resistive Loading on an optimal Respiratory Control Model with Added Dead Space and CO₂ Breathing. Applied Mathematical Modelling. 2017; 47: 796–810.
11. Сегизбаева М.О., Александрова Н.П. Оценка устойчивости разных групп инспираторных мышц к утомлению при физической нагрузке на фоне моделируемой обструкции дыхательных путей. Физиология человека. 2014; 40 (6): 114–116.
12. Сегизбаева М.О. Применение индекса «напряжение – время» для оценки функционального состояния инспираторных мышц. Ульяновский медико-биологический журнал. 2014; 2: 78–85.
13. Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. Условно-рефлекторные механизмы резистивного дыхания. Воронеж; 2020. 190.

Поступила в редакцию 21.03.2021; принята 20.05.2021.

Авторский коллектив

Бяловский Юрий Юльевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9; e-mail: b_uu@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6769-8277>.

Ракитина Ирина Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9; e-mail: e-mail: b_uu@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9406-1765>.

Образец цитирования

Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. Условно-рефлекторные механизмы приспособления к дополнительному респираторному сопротивлению. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 2: 97–105. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-97-105.

CONDITIONED REFLEX MECHANISMS OF ADAPTATION TO ADDITIONAL BREATHING RESISTANCE

Yu.Yu. Byalovskiy, I.S. Rakitina

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia

The problem of adaptation to additional breathing resistance has recently become more urgent due to the growth of bronchopulmonary diseases. Therefore, there is a natural interest in non-drug strategies compensating resistive breathing in humans.

The aim of the study was to assess conditioned reflex changes in the functional state of the subjects under additional breathing resistance.

Materials and Methods. The work was carried out on 55 practically healthy subjects of both sexes, aged 18–36. Additional breathing resistance was modeled by inspiratory resistive loads of 40, 60, 70, and 80 % of the maximum intraoral pressure. The conditioned respiratory reflex to resistive respiratory load was developed as a short-delayed conditioned signal with a 30-second period of isolated action. The authors examined behavioral, vegetative, gas and energy indicators of the organism before and after the formation of a conditioned reflex.

Results. It was observed that conditioned reflex shifts of physiological parameters in the process of adaptation to additional breathing resistance differ significantly from the corresponding unconditioned reflex changes both in nature and in intensity. Conditioned reflex mechanisms reduce the intensity of shifts in the motor component of the external respiration system, which, apparently, is the main reason to decrease the aversive behavior.

Conclusion. Behavioral changes after the formation of a conditioned respiratory reflex to additional respiratory resistance are characterized by a decrease in aversive behavior patterns. The conditioned reflex realization of increasing resistive loads is expressed in a lower physiological cost of adaptation to additional respiratory resistance relative to the unconditioned reflex type of realization.

Keywords: adaptation, conditioned respiratory reflex, additional breathing resistance.

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

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Amelina E.L., Anaev E.Kh., Anokhina T.N., Baryshnikova L.A., Bogomazov I.Yu., Borisov S.E., Vasil'eva I.A., Vishnyakova M.V., Vishnyakova M.V., Galimzyanov F.V., Guntupova L.D., Zhestkov A.V., Zaytsev A.A., Zimina V.N., Zolkin V.N., Zyatenkov A.V., Zyatenkov A.V., Ignatova G.L., Klimko N.N., Kogan E.A., Kokov L.S., Kolbanov K.I., Kolobukhina L.V., Kostinov M.P., Kulikova M.E., Lovacheva O.V., Motus I.Ya., Nevzorova V.A., Parshin V.D., Pikin O.V., Popov A.F., Prudkov M.I., Roshchev I.P., Rudnov V.A., Samoylova A.G., Sinopal'nikov A.I., Sokolov V.V., Sukhanova G.I., Testov V.V., Tolstov P.A., Fassakhov R.S., Fesenko O.V., Frank G.A., Tsareva N.A., Tseymakh E.A., Chernousova L.N., Chernykh T.N., Shoykhet Ya.N., Shutilin I.O. *Respiratornaya meditsina* [Respiratory medicine]. Moscow; 2017; 3. uchet 462 (in Russian).
2. Kuchmin A.N., Evsyukov K.B., Shulenin S.N., Shevelev A.A. Ratsional'nye podkhody k lecheniyu kashlya. Bolezni organov dykhaniya [Rational approaches cough treatment. Respiratory diseases]. *Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum*. 2019; 1: 50–54 (in Russian).
3. Lotkov V.S., Budash D.S., Vasyukov P.A., Dudintseva N.V., Baraeva R.A. *Professional'naya khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh* [Occupational chronic obstructive pulmonary disease]. Samara; 2018. 55 (in Russian).
4. Sudakov K.V. Itogi i perspektivy razvitiya teorii funktsional'nykh sistem [Results and prospects for the development of functional system theory]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2009; 8: 3–10 (in Russian).
5. Sudakov K.V. Ot molekul i genov k funktsional'nym sistemam [From molecules and genes to functional systems]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2011; 4: 3–6 (in Russian).
6. Khrutskiy K.S. Teoriya funktsional'nykh sistem v meditsine: metodologicheskie aspekty [Theory of functional systems in medicine: Methodological aspects]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2009; 8: 11–15 (in Russian).

7. Sudakov K.V. Teoriya funktsional'nykh sistem: postulaty i printsipy postroeniya organizma cheloveka v norme i pri patologii [Theory of functional systems: postulates and principles of human body in health and disease]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2007; 4: 1–11 (in Russian).
8. Sudakov K.V. Funktsional'nye sistemy organizma [Functional systems of the body]. *Nauka v Rossii*. 2003; 2: 14–17 (in Russian).
9. Byalovskiy Yu.Yu., Bulatetskiy S.V. *Fiziologicheskie mekhanizmy rezistivnogo dykhaniya cheloveka* [Physiological mechanisms of human resistive breathing]. Voronezh; 2018. 412 (in Russian).
10. Lin S.L. Simulation of Mechanical resistive Loading on an optimal Respiratory Control Model with Added Dead Space and CO₂ Breathing. *Applied Mathematical Modelling*. 2017; 47: 796–810.
11. Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P. Otsenka ustoychivosti raznykh grupp inspiratornykh myshts k utomleniyu pri fizicheskoy nagruzke na fone modeliruemoy obstruktsii dykhatel'nykh putey [Assessment of resistance of inspiratory muscles to fatigue under physical load and simulated airway obstruction]. *Fiziologiya cheloveka*. 2014; 40 (6): 114–116 (in Russian).
12. Segizbaeva M.O. Primenenie indeksa «napryazhenie – vremya» dlya otsenki funktsional'nogo sostoyaniya inspiratornykh myshts [Application of “tension-time” index to assess the functional state of the inspiratory muscles]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2014; 2: 78–85 (in Russian).
13. Byalovskiy Yu.Yu., Rakitina I.S. *Uslovnoreflektornye mekhanizmy rezistivnogo dykhaniya* [Conditioned reflex mechanisms of resistive breathing]. Voronezh; 2020. 190 (in Russian).

Received 21 March 2021; accepted 20 May 2021.

Information about the authors

Byalovskiy Yuriy Yul'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Pathophysiology, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russia, Ryazan, Vysokovol'tnaya St., 9; e-mail: b_uu@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6769-8277>.

Rakitina Irina Sergeevna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pathophysiology, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russia, Ryazan, Vysokovol'tnaya St., 9; e-mail: e-mail: b_uu@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9406-1765>.

For citation

Byalovskiy Yu.Yu., Rakitina I.S. Uslovno-reflektornye mekhanizmy prispobleniya k dopolnitel'nomu respiratornomu soprotivleniyu [Conditioned reflex mechanisms of adaptation to additional breathing resistance]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 2: 97–105. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-97-105 (in Russian).

УДК 612.821.1

DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-106-113

ВЛИЯНИЕ ИММУНОЭНДОКРИННОГО СТАТУСА МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ МАЛОЧИСЛЕННЫХ НАРОДОВ СЕВЕРА НА СОСТОЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ГЕНДЕРНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

М.А. Кошуба, С.А. Петров

ФГБУН Федеральный исследовательский центр Тюменский научный центр
Сибирского отделения РАН, г. Тюмень, Россия

На формирование здоровья влияет большое количество факторов, в частности индивидуальные особенности организма и климатические условия. Для многих систем организма северян в процессе адаптации может формироваться своя региональная норма реакции, которая зависит как от факторов среды, так и от индивидуально-типологических особенностей организма. Начало обучения в школе оказывает влияние не только на психологическое состояние детей, но и на их иммуноэндокринный статус. Состояние психологического благополучия нередко определяется уровнем нейроиммуноэндокринной регуляции через медиаторы межклеточного взаимодействия (интерлейкины), нейропептиды и гормоны. Успехи молекулярной и клеточной биологии, генетики и нейробиологии способствуют расширению представлений о материальных основах важнейших нервных процессов – когнитивных функций, эмоциональной окраски, организации моторики и поведения.

Целью исследования было определение влияния иммуноэндокринного статуса младших школьников малочисленных народов Севера на состояние психологического благополучия в зависимости от их гендерной принадлежности.

Материалы и методы. Было обследовано 79 обучающихся 1–4 классов средней общеобразовательной школы с. Белоярск Приуральского района ЯНАО. С помощью иммуноферментного анализа определяли уровни дофамина, тестостерона, кортизола, серотонина, интерлейкина-4 и γ -интерферона. В качестве психологических методик использовали цветовой тест Люшера, основанный на экспериментально установленной зависимости между предпочтением определенных цветов (оттенков) и текущим психологическим состоянием человека. Все цвета теста являются объективным показателем с точно измеряемой частотой, они абсолютно одинаковы для всех культур и образовательного уровня, пола и возраста, расы. Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA).

Выводы. Иммуноэндокринный статус младших школьников не зависит от гендерной принадлежности. Однако у младших школьников женского пола в зависимости от их психологических особенностей обнаружены достоверные различия в таких показателях крови, как интерферон, кортизол, дофамин.

Ключевые слова: иммуноэндокринный статус, младшие школьники, тест Люшера.

Введение. На формирование здоровья влияет большое количество факторов, в частности индивидуальные особенности организма и климатические условия. Анализ результатов исследований, проведенных в последнее десятилетие, показал, что в большинстве работ в объем изучаемых социально-экологических проблем не включены изменения в состоянии здоровья, связанные с климатическими особенностями местностей прожива-

ния [1, 2]. При этом известно, что функциональная активность гипофизарно-надпочечниковой системы, играющей ключевую роль в формировании адаптационных процессов, в значительной степени определяется как этническими факторами, так и экологическими условиями проживания [3]. Кроме того, начало обучения в школе вносит изменения не только в психологическое состояние детей, но и в их иммуноэндокринный статус.

В настоящее время стала очевидной сложность и многоаспектность отношений между иммунной и нервной системами. Для оценки психологического благополучия широко используется тест Люшера, основанный на предположении о том, что выбор цвета нередко отражает направленность испытуемого на определенную деятельность, настроение, функциональное состояние и наиболее устойчивые черты личности [4]. Все цвета теста Люшера являются объективным показателем с точно измеряемой частотой, они абсолютно одинаковы для всех культур и образовательного уровня, пола и возраста, расы [4].

По мнению М. Люшера, с основными цветами ассоциированы основные характеристики: удовлетворенность чем-либо, привязанность к чему-либо, самоутверждение, активность, стремление к цели, антиципация, потребность в успехе. Человек, находящийся в гармонии с самим собой и с окружением, как правило, выбирает в первую очередь основные цвета. К дополнительным цветам относят коричневый, черный, серый, фиолетовый. Эти цвета ассоциированы с филогенетически более древними реакциями и, как правило, часто отвергаются испытуемыми [4].

Состояние психологического благополучия нередко определяется уровнем нейроиммунной регуляции через медиаторы межклеточного взаимодействия (интерлейкины) и нейропептиды. Так, нейромедиатор дофамин вырабатывается в черной субстанции, вентральной тегментальной области и гипоталамусе человеческого мозга. Нарушение функции дофаминовой системы связано с различными заболеваниями нервной системы [4, 5]. Уровни дофамина в мозге и на периферии (крови) повышаются в ответ на любой тип вознаграждения и при воздействии ряда функционально идентифицированных химических веществ и/или нехимических препаратов [6]. Нарушение регуляции пути трансмиттера дофамина является следствием окислительного стресса в организме [5]. Было выявлено взаимодействие между системами серотонинергического и дофаминергического путей передачи как на анатомическом, так и на функциональном уровнях [6].

Серотонин является гормоном, который оказывает значительное влияние на принятие решений [7]. Высокие уровни серотонина обычно связаны с улучшенным обратным обучением, переключением набора внимания, уменьшением дисконтирования задержки и усилением торможения ответа [8].

В своем исследовании Frances R. Chen et al. оценивали взаимосвязь между проблемами поведения городской молодежи и уровнями кортизола и альфа-амилазы (АА) во время стресса. Так, при повышении содержания кортизола и секреторной АА в организме человека возникло больше проблем с поведением [9].

В то же время многочисленными исследованиями установлены существенные различия в темпах и сроках развития отдельных функциональных систем и организма в целом между детьми разного пола [10]. Интересный факт заключается в том, что ген IL-4 заметнее влияет на поведение детей, рожденных в зимние месяцы. Известно, что IL-4 и интерферон являются репертуарными цитокинами Th-1- и Th-2-зависимого иммунного ответа и находятся в антагонистических отношениях. Биологические основы личностных и иммунологических особенностей могут иметь общие элементы на уровне структуры генов. Таким образом, связь этих особенностей у человека, очевидно, не исчерпывается, как считали ранее, влиянием образа жизни на иммунологический статус [11].

Цель исследования. Определить влияние иммуноэндокринного статуса младших школьников малочисленных народов Севера на состояние психологического благополучия в зависимости от их гендерной принадлежности.

Материалы и методы. Были обследованы 79 обучающихся 1–4 классов средней общеобразовательной школы с. Белоярск Приуральского района ЯНАО, в т.ч. 25 мальчиков и 54 девочки. Обследование детей проводилось через 40 дней после их приезда в школу-интернат из кочевий с каникул.

С целью определения иммуноэндокринного статуса младших школьников с помощью иммуноферментного анализа определялись уровни дофамина, тестостерона, кортизола, серотонина, интерлейкина-4 (ИЛ-4) и

γ -интерферона (γ -ИФН). Количественное определение ИЛ-4 и γ -ИФН в сыворотке крови человека производилось с использованием тест-системы ProCon IL-4 и ProCon IFgamma по инструкции производителя (ООО «Протеиновый контур»). Регистрацию результатов производили на горизонтальном фотометре ANTHOS 2010 при длине волны 450 нм.

Диагностика школьной дезадаптации осуществлялась посредством определения уровня дофамина в сыворотке крови методом ИФА на тест-системах Dopamine ELISA Fast Track, ИФА (Labor Diagnostika Nord – LDN, Германия) согласно инструкции фирмы-производителя. Для оценки уровня кортизола использовался «Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации кортизола в сыворотке крови», «Кортизол-ИФА-БЕСТ», набор реагентов X-3964 (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Инструкция по применению утверждена 03.03.2011 приказом Росздравнадзора № 960-Пр/11. Для определения серотонина использовался «Набор реагентов для определения серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах» (Strotonin ELISA Fast Track, номер по каталогу ВАЕ-8900, Labor Diagnostika nord GmbH & Co.Kg, Германия). Для определения тестостерона применялся «Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации тестостерона в сыворотке крови», «Тестостерон-ИФА-БЕСТ», набор реагентов X-3972 (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Инструкция по применению утверждена 11.05.2012 приказом Росздравнадзора № 2262-Пр/12.

Процедура проведения классического теста Люшера выглядела следующим образом. Из 8 цветов (красный, желтый, синий, зеленый, серый, коричневый, фиолетовый, черный) школьник, не задумываясь, выбирал один – наиболее желанный, затем – лучший из оставшихся и т.д. Цветовой тест Люшера основан на экспериментально установленной зависимости между предпочтением определенных цветов (оттенков) и текущим психологическим состоянием человека. Выбор цвета нередко отражает направленность обследуемого на определенную деятельность, настроение, функциональное состояние и наиболее устойчивые черты личности [12].

В процессе исследования в зависимости от цветового предпочтения были сформированы 2 группы: 1-я группа (синий, зеленый, красный, желтый) – дети «активные», с вероятностью более продуктивной деятельности, высокой работоспособности; 2-я группа (коричневый, черный, серый, фиолетовый) – дети «пассивные».

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA). Для выбора вида критериев (параметрические или непараметрические) анализа изучали характер распределения исследуемых признаков. При нормальном (гауссовом) распределении использовали следующие статистические параметры: среднее значение (среднее арифметическое значение, медиана, мода), дисперсия и ее производное (среднее квадратическое отклонение). Проводили сравнение достоверности различий или сходства между статистическими характеристиками, полученными при исследовании сравниваемых выборок (по критерию Стьюдента). Для вычисления достоверности различий между средними значениями рассчитывали стандартную ошибку средней арифметической величины. При отсутствии нормального распределения использовали непараметрические методы сравнения двух выборок с расчетом парного критерия Вилкоксона, коэффициента корреляций рангов Спирмена.

Все стадии проводимого нами исследования строго соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Дизайн представленного исследования на стадии подготовки к его проведению был одобрен этическим комитетом (заключение этического комитета ТюмНЦ СО РАН № 7 от 22.07.2019). Законными представителями каждого ребенка, участвующего в исследовании, согласно законодательству Российской Федерации, было подписано информированное согласие, соответствующее требованиям ФЗ № 5487-1 от 22 июля 1993 г. «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» и Хельсинкской декларации Все-

мирной медицинской ассоциации. Каждому участнику исследования присваивался индивидуальный код, по которому он проходил в базе данных.

Результаты и обсуждение. В ходе анализа иммуноэндокринного статуса было установлено, что уровень исследуемых показателей в сыворотке крови не зависел от гендер-

ных различий (табл. 1). Следующим этапом исследования явилось определение нейроиммуноэндокринных показателей у девочек, различающихся по основным психологическим особенностям (удовлетворенность чем-либо, привязанность к чему-либо, самоутверждение, активность, стремление к цели, антиципация, потребность в успехе).

Таблица 1
Table 1

Иммуноэндокринный статус в зависимости от гендерной принадлежности
Gender-related immunoendocrine status

Показатель Parameter	Норма Norm	Пол Gender	
		Девочки Girls	Мальчики Boys
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	<29,2	4,1±0,5	4,8±0,7
ИФН, пг/мл IFN, pg/ml	64–128	85,3±17,3	64,4±18,4
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/ml	113–745	565,2±37,2	494,2±37,5
Тестостерон, нмоль/л Testosterone, nmol/ml	0,39–2,10	9,1±0,1	41,6±32,2
Дофамин, пг/мл Dopamine, pg/ml	10–100	18,9±1,8	18,9±4,1
Серотонин, нг/мл Serotonin, ng/ml	70–270	1706,1±78,1	1873,7±83,8

Выявлено, что между «активными» и «пассивными» девочками младшего школьного возраста имеются достоверные различия ($p>0,05$) в содержании в сыворотке крови интерферона, кортизола, дофамина (табл. 2).

У младших школьников мужского пола не обнаружено различий в проанализированных показателях, характеризующих их иммуноэндокринный статус в зависимости от их основных психологических особенностей.

Уровень кортизола соответствует норме как у «пассивных», так и у «активных» детей, однако у «пассивных» детей он выше.

Уровень тестостерона зависит от пола, однако у девочек младшего школьного возраста малочисленных народов Севера он превышает норму, что является их этнической особенностью.

Как видно из табл. 2, уровень дофамина в сыворотке крови у девочек в группе «активных» был ниже (16,1±1,5 по сравнению с 23,2±2,3 пг/мл в группе «пассивных»). При этом в группе «активных» детей достоверных различий в зависимости от гендерной принадлежности установлено не было.

Кроме того, определены достоверные различия по уровню ИФН в сыворотке крови: в группе «активных» девочек он был ниже, чем в группе «пассивных», в 1,9 раза.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, которые утверждают, что процесс педагогической адаптации первоклассников к обучению в школе в значительной степени детерминруется условиями, в которых он осуществляется, и его эффективность определяется следую-

щими основными показателями: благоприятный социометрический статус первоклассника в коллективе; познавательная активность; показатели личностного развития пер-

воклассника (уровень развития интеллектуальной, эмоционально-волевой сфер, самооценки, мотивационной стороны личности первоклассника).

Таблица 2

Table 2

Показатели крови в группе девочек

Blood values in girls

Показатель Parameter	Норма Norm	«Активные» «Active»	«Пассивные» «Passive»
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	<29,2	4,3±0,6	3,6±0,6
ИФН, пг/мл IFN, pg/ml	64–128	65,7±17,5	123,76±20,54*
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/ml	113–607	502,6±37,4	636,2±44,1*
Тестостерон, нмоль/л Testosterone, nmol/ml	0,49–1,82	9,1±0,2	9,4±0,15
Дофамин, пг/мл Dopamine, pg/ml	10–100	16,1±1,5	23,2±2,3*
Серотонин, нг/мл Serotonin, ng/ml	50–220	1798,2±78,5	1763,9±75,4

Примечание. * – достоверные различия в сравнении с «активными» ($p < 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared with the control group ($p < 0.05$).

В нашей работе мы предполагаем, что содержание дофамина имеет прямую связь с эмоционально-волевой сферой (у детей с автономностью уровень дофамина выше, чем у детей-гетерономенов).

В ходе анализа других исследований нами было отмечено наличие достаточного количества психологических методик для определения тех или иных проявлений школьной дезадаптации.

На наш взгляд, необходимо разработать такие методики, которые позволят оценить состояние внутренних регуляторных систем организма, сделать прогноз адаптационного процесса и осуществить реализацию комплекса психологических мероприятий, в т.ч. анализ эмоционально-волевой сферы.

Известно, что ИЛ-1, ИЛ-2 и ИФН- α являются важными иммунными компонентами, которые мощно активируют норадренергическую систему в различных областях, что не

удивительно, потому что устойчивый стресс увеличивает норадренергические требования [12, 13].

В литературе имеются сведения об использовании методики определения уровня адренокортикотропного гормона в сыворотке крови ребенка для диагностики адаптационного потенциала школьников [14].

С учетом того, что исследований в данной области мало, для нас было важно определить уровни дофамина, тестостерона, кортизола, серотонина, ИЛ-4 и γ -ИФН в сыворотке крови младших школьников в зависимости от гендерной принадлежности и их влияние на автономность, чтобы прогнозировать в дальнейшем успешную адаптацию детей в школе.

Итак, разработку гипотезы о роли дофамина в диагностике психического здоровья, школьной дезадаптации, а также в прогнозировании адаптационного процесса можно считать перспективной.

Заключение. Таким образом, иммуноэндокринный статус младших школьников малочисленных народов Севера не зависит от гендерной принадлежности. Однако у девочек обнаружены достоверные различия проанализированных показателей, характеризующих их иммуноэндокринный статус в зависимости от их психологических особенностей. Так, у

девочек удовлетворенность чем-либо, привязанность к чему-либо, самоутверждение, активность, стремление к цели, антиципация, потребность в успехе нередко определяются уровнем содержания в сыворотке крови интерферона, кортизола, дофамина. У младших школьников мужского пола подобных закономерностей выявлено не было.

Исследование выполнено в рамках работ по государственному контракту № 601-19/36к.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Семенов В.Ю. Заболеваемость населения Российской Федерации: географические особенности. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015; 23 (6): 6–9.
2. Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины. Гигиена и санитария. 2014; 93 (5): 5–10.
3. Козлов В.К., Учакина Р.В., Ракицкая Е.В. Физическое развитие подростков коренного населения Приамурья на современном этапе. Дальневосточный медицинский журнал. 2009; 1: 60–62.
4. Люшер М. Цветовой тест Люшера. М.: Эксмо; 2002. 192.
5. Juárez Olguín H., Calderón Guzmán D., Hernández García E., Barragán Mejía G. The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016; 2016: 9730467.
6. Wood M.D., Wren P.B. Serotonin-dopamine interactions: Implications for the design of novel therapeutic agents for psychiatric disorders. *Prog. Brain Res.* 2008; 172: 213–230.
7. Pittaras E., Callebert J., Dorey R., Chennaoui M., Granon S., Rabat A. Mouse Gambling Task reveals differential effects of acute sleep debt on decision-making and associated neurochemical changes. *Sleep.* 2018; 41: 168.
8. Homberg J.R. Serotonin and decision making processes. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36: 218–236.
9. Frances R., Chen F.R., Raine A., Granger D.A. The within-person coordination of HPA and ANS activity in stress response: Relation with behavior problems. *Psychoneuroendocrinology.* 2020; 121: 104805.
10. Судоргина Л.В., Куинджи Н.Н. Здоровьесберегающие аспекты раздельно-параллельного образования. Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2012; 3 (7): 36–41.
11. Голимбет В.Е., Алфимова М.В., Коровайцева Г.И., Лежейко Т.В. Исследование ассоциации генов интерлейкинов IL-4 и IL-10 с базовыми чертами личности. Молекулярная биология. 2016; 50 (6): 953–959.
12. Swiergiel A.H., Smagin G.N., Johnson L.J., Dunn A.J. The role of cytokines in the behavioral responses to endotoxin and influenza virus infection in mice: effects of acute and chronic administration of the interleukin-1-receptor antagonist (IL-1ra). *Brain. Res.* 1997; 776 (1–2): 96–104. DOI: 10.1016/s0006-8993(97)01009-3.
13. Mahbub-E-Sobhani, Haque N., Salma U., Ahmed A. Immune modulation in response to stress and relaxation. *Pak. J. Biol. Sci.* 2011; 14 (6): 363–374. DOI: 10.3923/pjbs.2011.363.374.
14. Семакова Е.В. Способ диагностики школьной дезадаптации у младших школьников: патент на изобретение № 2605619; 2016.

Поступила в редакцию 05.04.2021; принята 28.05.2021.

Авторский коллектив

Петров Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биоресурсов криосферы, ФГБУН Федеральный исследовательский центр Тюменский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук. 625026, Россия, г. Тюмень, ул. Малыгина, 86; e-mail: tumiki@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1566-2299>.

Кошуба Мария Андреевна – аспирант, ФГБУН Федеральный исследовательский центр Тюменский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук. 625026, Россия, г. Тюмень, ул. Малыгина, 86; e-mail: mariyakoshuba@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5339-0642>.

Образец цитирования

Кошуба М.А., Петров С.А. Влияние иммуноэндокринного статуса младших школьников малочисленных народов Севера на состояние психологического благополучия в зависимости от их гендерной принадлежности. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 2: 106–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-106-113.

GENDER-RELATED IMPACT OF IMMUNEENDOCRINE STATUS OF PRIMARY SCHOOLCHILDREN OF LOW-NUMBERED PEOPLES OF THE NORTH ON PSYCHOLOGICAL WELL-BEING

M.A. Koshuba, S.A. Petrov

Federal Research Center, Tyumen Scientific Center,
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

Many factors, e.g. individual constitutional peculiarities and climatic conditions, influence human health. A peculiar regional reaction norm can be formed for many body systems of the northerners in the process of adaptation. This norm depends both on environmental factors and on the individual typological constitutional peculiarities. Schooling has an impact not only on the child's psychological state, but also on their immune and endocrine status. Psychological well-being is often determined by the level of neuroimmunoendocrine regulation through intercellular interaction mediators (interleukins), neuropeptides and hormones. Advances in molecular and cellular biology, genetics, and neurochemistry have contributed to the spread of knowledge about the most important nervous processes – cognitive functions, emotional coloring, motor skills and behavior.

The aim of the study was to determine the influence of the gender-related immuneendocrine status of primary schoolchildren of low-numbered peoples of the North on psychological.

Materials and Methods. The study enrolled 79 children, aged 7–10, who were going to a secondary comprehensive school in Beloyarsk, Priural'sky district, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. The authors used enzyme immunoassay to determine dopamine, testosterone, cortisol, serotonin, interleukin-4 and γ -interferon levels. The Luscher color test was used as a psychological test. It is based on the experimentally established correlation between the preference for certain colors (shades) and the current psychological state of a person. All test colors are objective indicators with accurately measured frequency, they are absolutely the same for all cultures, educational levels, gender, age, and race. IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) was used for data processing.

Conclusion. The immuneendocrine status of primary schoolchildren does not depend on gender. However, in primary schoolgirls, depending on their psychological characteristics, significant differences were found in such blood parameters as interferon, cortisol, and dopamine.

Keywords: immuneendocrine status, primary schoolchildren, Luscher test.

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

References

1. Semenov V.Yu. Zabolevaemost' naseleniya Rossiyskoy Federatsii: geograficheskie osobennosti [Morbidity in the population of the Russian Federation: Geographic features.]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2015; 23 (6): 6–9 (in Russian).
2. Rakhmanin Yu.A., Mikhaylova R.I. Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e: priority profylakticheskoy meditsiny [Environment and health: Priorities for preventive medicine]. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 93 (5): 5–10 (in Russian).
3. Kozlov V.K., Uchakina R.V., Rakitskaya E.V. Fizicheskoe razvitiye podrostkov koren'nogo naseleniya Priamur'ya na sovremennom etape [Physical development of Amur-river region native adolescents]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 1: 60–62 (in Russian).

4. Luscher M. *Tsvetovoy test Lyushera* [Luscher color test]. Moscow: Eksmo; 2002. 192 (in Russian).
5. Juárez Olguín H., Calderón Guzmán D., Hernández García E., Barragán Mejía G. The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016; 2016: 9730467.
6. Wood M.D., Wren P.B. Serotonin-dopamine interactions: Implications for the design of novel therapeutic agents for psychiatric disorders. *Prog. Brain Res.* 2008; 172: 213–230.
7. Pittaras E., Callebert J., Dorey R., Chennaoui M., Granon S., Rabat A. Mouse Gambling Task reveals differential effects of acute sleep debt on decision-making and associated neurochemical changes. *Sleep.* 2018; 41: 168.
8. Homberg J.R. Serotonin and decision making processes. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36: 218–236.
9. Frances R., Chen F.R., Raine A., Granger D.A. The within-person coordination of HPA and ANS activity in stress response: Relation with behavior problems. *Psychoneuroendocrinology.* 2020; 121: 104805.
10. Sudorgina L.V., Kuindzhi N.N. Zdorov'esberegayushchie aspekty razdel'no-parallel'nogo obrazovaniya [Health-saving aspects of single-sex parallel education]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta.* 2012; 3 (7): 36–41 (in Russian).
11. Golimbet V.E., Alfimova M.V., Korovaytseva G.I., Lezheyko T.V. Issledovanie assotsiatsii genov interleykinov IL-4 i IL-10 s bazovymi chertami lichnosti [Analysis of the association of interleukin 4 and interleukin 10 gene variants with basic personality traits]. *Molekulyarnaya biologiya.* 2016; 50 (6): 953–959 (in Russian).
12. Swiergiel A.H., Smagin G.N., Johnson L.J., Dunn A.J. The role of cytokines in the behavioral responses to endotoxin and influenza virus infection in mice: effects of acute and chronic administration of the interleukin-1-receptor antagonist (IL-1ra). *Brain. Res.* 1997; 776 (1–2): 96–104. DOI: 10.1016/s0006-8993(97)01009-3.
13. Mahbub-E-Sobhani, Haque N., Salma U., Ahmed A. Immune modulation in response to stress and relaxation. *Pak. J. Biol. Sci.* 2011; 14 (6): 363–374. DOI: 10.3923/pjbs.2011.363.374.
14. Semakova E.V. *Sposob diagnostiki shkol'noy dezadaptatsii u mladshikh shkol'nikov*: patent na izobretenie № 2605619 [Methods for diagnosing school maladjustment in younger students: Patent No. 2605619]; 2016 (in Russian).

Received 05 April 2021; accepted 28 May 2021.

Information about the authors

Petrov Sergey Anatol'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Cryosphere Biore-sources Department, Federal Research Center, Tyumen Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. 625026, Russia, Tyumen, Malygin St., 86; e-mail: tumiki@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1566-2299>.

Koshuba Mariya Andreevna, Postgraduate Student, Federal Research Center, Tyumen Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. 625026, Russia, Tyumen, Malygin St., 86; e-mail: mariyakoshuba@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5339-0642>.

For citation

Koshuba M.A., Petrov S.A. Vliyaniye immunoendokrinnoy statusa mladshikh shkol'nikov malochislennykh narodov Severa na sostoyaniye psikhologicheskogo blagopoluchiya v zavisimosti ot ikh gendernoy prinadlezhnosti [Gender-related impact of immune-endocrine status of primary schoolchildren of low-numbered peoples of the North on psychological well-being]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2021; 2: 106–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-106-113 (in Russian).

УДК 796.01:612

DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-114-124

ОСОБЕННОСТИ СТАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ У БАДМИНТОНИСТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНО-КВАЛИФИКАЦИОННЫХ ГРУПП

Е.В. Тарасова, Э.Р. Румянцева

ФГБОУ ВО «Поволжская государственная академия физической культуры, спорта и туризма»,
г. Казань, Россия

Способность к сохранению статического равновесия тела у бадминтонистов может снижаться вследствие длительных асимметричных двигательных нагрузок в тренировочном процессе.

Целью исследования явилась оценка особенностей сохранения статического равновесия у бадминтонистов различных возрастно-квалификационных групп.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 88 бадминтонистов различного спортивного стажа и квалификации. Статическое равновесие тела оценивалось с помощью стабиллографического аппаратно-программного комплекса «Стабилян 01-2» с использованием пробы Ромберга в тесте с открытыми и закрытыми глазами в подготовительный и переходный периоды годового тренировочного цикла подготовки. Оценивались следующие показатели: $MO(x)$, мм; $MO(y)$, мм. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel и пакета анализа данных Statistica 8.0. Для сравнения выборок использовался параметрический t -критерий Стьюдента. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Статистические данные представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего. Исследуемые параметры считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У бадминтонистов всех исследуемых групп отмечена асимметрия вертикальной позы с девиацией центра давления вправо как в тесте с открытыми, так и в тесте с закрытыми глазами ($p < 0,05$). У бадминтонистов группы второго детства (8–12 лет) стереотип позы характеризовался смещением центра давления вперед ($p < 0,05$), у испытуемых подросткового (13–16 лет) и юношеского (17–21 год) возрастов отмечена девиация центра давления назад ($p < 0,05$). Выводы. Для бадминтонистов группы второго детства при зрительном контроле характерен более высокий уровень сохранения статического равновесия, тогда как спортсмены подросткового и юношеского возрастов и при депривации зрения способны удерживать равновесие тела, что, по-видимому, указывает на более совершенные механизмы проприоцептивной и тактильной чувствительности.

Ключевые слова: бадминтон, асимметричные двигательные нагрузки, статическое равновесие.

Введение. Как известно, бадминтон относится к ситуационным видам спорта, где спортсмену во время игры приходится постоянно перемещаться по корту, при этом с высокой точностью и быстротой ответных маневров следить за воляном и действиями соперника [1, 2]. Этот вид спорта характеризуется высокой динамичностью, внезапной сменой игровых ситуаций, необходимостью сохранять и удерживать равновесие тела во время энергичного движения на протяжении всего гейма [3–9]. Также стоит отметить, что бадминтон является видом спорта с асимметричной двигательной активностью: чаще нагрузка приходится на одну сторону тела, что может приводить к развитию асимметрии

вертикальной позы и, возможно, значительно снижать проявление спортивного мастерства спортсмена [10–12].

Известно, что способность поддерживать вертикальное положение тела обусловлена совокупной работой сенсорных анализаторов (зрительный, вестибулярный, проприоцептивный, тактильный), являющихся афферентным звеном в механизмах регуляции позы устойчивости, и различных компонентов центральной нервной системы, интегрирующих все входящие сигналы и дающих эфферентные импульсы постуральным мышцам [13–17]. На сегодняшний день накоплен достаточный материал, указывающий на то, что работа зрительного аппарата вносит значительный вклад

в поддержание баланса тела [12–21]. Однако ограничен объем информации о влиянии зрения на обеспечение устойчивости прямостояния у бадминтонистов.

Цель исследования. Оценить особенность сохранения статического равновесия у бадминтонистов различных возрастно-квалификационных групп.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе лаборатории кафедры медико-биологических дисциплин ФГБОУ ВО «Поволжская государственная академия физической культуры, спорта и туризма». В экспериментальную группу были включены 39 бадминтонистов, занимающихся в ГБУ «Республиканская спортивная школа по бадминтону Ф.Г. Валева». Контрольную группу составили 49 учащихся МБОУ «Гимназия № 8 – ЦО», не занимающихся спортом и не имеющих отклонений в состоянии здоровья.

Испытуемые обеих групп были разделены в соответствии с возрастной периодизацией развития, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АН СССР (1965): второе детство (8–12 лет), подростковый возраст (13–16 лет), юношеский возраст (17–21 год). Данные периоды в экспериментальной группе исследования соответствуют этапам спортивной подготовки: начальный, совершенствования спортивного мастерства и высшего спортивного мастерства. Также у бадминтонистов каждого этапа учитывался уровень спортивной квалификации. В группе второго детства: низкая квалификация – спортивное звание отсутствует ($n=10$), более высокая квалификация – массовый спортивный разряд (юношеский спортивный разряд) ($n=6$); подростковый возраст: низкая квалификация – массовый спортивный разряд (II–III спортивный разряд ($n=3$), юношеский спортивный разряд ($n=5$)), высокая квалификация – I спортивный разряд ($n=2$), кандидат в мастера спорта России ($n=3$); юношеский возраст: низкая квалификация – массовый спортивный разряд (I–III спортивный разряд ($n=2$), юношеский спортивный разряд ($n=2$)) и кандидат в мастера спорта России ($n=2$), высокая квалификация – мастер спорта России ($n=4$). В контрольной группе количество испытуемых возраста второго дет-

ства составило 8 чел., подросткового возраста – 27 чел., юношеского возраста – 14 чел.

Исследование проводилось в течение годичного тренировочного цикла подготовки на специально-подготовительном этапе подготовительного периода, который характеризуется интенсивными тренировочными нагрузками специальной направленности, и в начале переходного периода, когда физическая нагрузка отсутствовала. У всех исследуемых юношей доминантная рука была правая.

От каждого испытуемого подросткового и юношеского возраста было получено добровольное информированное согласие на участие в эксперименте, в группах второго детства данное согласие было получено от родителей обследуемых.

Оценку статического равновесия тела производили на стабилографическом аппаратно-программном комплексе «Стабилан 01-2» производства ЗАО «ОКБ «Ритм». Использовался тест Ромберга, который включает в себя пробы с открытыми и закрытыми глазами, длительность каждой из которых составляет 30 с. Сначала спортсмену предлагалось сосчитать количество кругов белого цвета, возникающих на экране монитора наряду с кругами других цветов. Далее в пробе с закрытыми глазами использовалась звуковая стимуляция в виде тональных сигналов. Во время теста испытуемый стоял на стабилотформе, ноги в европейской стойке (пятки вместе, носки врозь, угол между носками 30 градусов), руки вдоль туловища. Сравнивались результаты проб с открытыми и закрытыми глазами.

Были выбраны следующие показатели колебания центра давления (ЦД): $MO(x)$, мм – смещение ЦД во фронтальной плоскости (вправо-влево); $MO(y)$, мм – смещение ЦД в сагиттальной плоскости (вперед-назад). Отрицательные значения показателя $MO(x)$ свидетельствовали о смещении ЦД влево, положительные – вправо. Отрицательные значения показателя $MO(y)$ указывают на девиацию ЦД назад, положительные – на девиацию вперед.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel и пакета анализа данных Statistica 8.0. Для сравнения выборок использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Нормаль-

ность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Статистические данные представляли как среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего. Исследуемые параметры считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ среднегрупповых данных смещения центра давления во фронтальной плоскости показал, что мальчики 8–12 лет, не занимающиеся спортом, лучше удерживают равновесие тела с открытыми глазами по сравнению со спортсменами-сверстниками ($p < 0,05$) (табл. 1). Признаки асимметрии вертикальной позы с отклонением ЦД вправо у бадминтонистов проявляются уже на ранних этапах спортивной подготовки, причем у спортсменов более высокой квалификации в подготовительный период асимметрия увеличивается ($p < 0,05$). У юных бадминтонистов, не имеющих спортивных разрядов, способность удерживать вертикальную позу во фронтальной плоскости улучшается в подготовительный период на 62,73 % относительно данных, полученных в переходный период подготовки ($p < 0,05$). У спортсменов массовых разрядов как в подготовительный, так и в переходный периоды наблюдается девиация ЦД вправо, причем в подготовительный период смещение ЦД увеличивается более чем в 6 раз ($p < 0,05$).

В пробе без зрительного контроля асимметрия вертикальной позы с девиацией ЦД вправо у спортсменов более высокой спортивной квалификации проявляется более выражено, однако у испытуемых всех групп наблюдается значительный внутригрупповой разброс данных без достоверных различий ($p > 0,05$).

Таким образом, можно предположить, что зрительный анализатор играет существенную роль в обеспечении статического равновесия тела у данной группы спортсменов, тогда как другие механизмы регуляции вертикальной позы сформированы недостаточно. При зрительной депривации у всех обследованных мальчиков наблюдается значительное смещение ЦД в сагиттальной плоскости вперед

($p < 0,05$). Очевидно, что при отсутствии зрительного контроля проприоцептивный анализатор берет на себя основную роль в регуляции позы: работают рефлекс растяжения мышц голени и рефлекс, начинающиеся с проприорецепторов подошвенной поверхности стоп [23].

По мере роста интенсивности нагрузки у всех обследованных бадминтонистов в пробе с открытыми глазами наблюдается смещение ЦД назад, что, по-видимому, связано с особенностями игровой деятельности (готовность отбежать назад, готовность принять волан и т.д.) ($p < 0,05$).

Причем у спортсменов, имеющих массовый разряд, ЦД отклонен назад и в то время, когда нагрузка отсутствует, а в подготовительном периоде эта особенность становится еще более выраженной ($p < 0,05$).

Таким образом, у бадминтонистов группы второго детства асимметрия вертикальной позы с девиацией ЦД вправо проявляется уже на начальном этапе спортивной подготовки, и с ростом уровня спортивного мастерства в подготовительный период годичного тренировочного цикла она становится более выраженной.

Анализ данных смещения ЦД во фронтальной плоскости указывает на то, что у испытуемых подросткового возраста, занимающихся бадминтоном, наблюдается более высокая постуральная устойчивость в тесте с открытыми глазами по сравнению со сверстниками, не занимающимися спортом ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таким образом, признаки асимметрии вертикальной позы, выявленные у спортсменов 8–12 лет, нивелируются в подростковом возрасте. При этом у бадминтонистов более высокой спортивной квалификации в переходном периоде постуральная устойчивость выше по сравнению со спортсменами-сверстниками низкой квалификации. В подготовительный период подготовки признаки асимметрии с девиацией ЦД вправо у данной группы бадминтонистов увеличиваются в 4,75 раза ($p < 0,05$).

Таблица 1
Table 1Статокинезиограмма испытуемых 8–12 лет (M±m)
Statokinesiogram in trial subjects aged 8–12 (M±m)

Показатель Parameter	Группы Groups	Открытые глаза Eyes opens		p ₁₋₂	Закрытые глаза Eyes closed		p ₁₋₂
		1	2		1	2	
MO(x), мм MO(x), mm	КГ CG n=8	0,40±0,03			1,33±0,67		
	НК LS n=10	1,10±0,26	0,41±0,17	<0,05	1,52±0,95	0,64±0,54	>0,05
	p _{КГ-НК} p _{CG-LS}	<0,05	>0,05		>0,05	>0,05	
	БК HS n=6	0,61±0,12	3,73±0,95	<0,05	1,32±0,64	1,26±0,63	>0,05
	p _{КГ-БК} p _{CG-HS}	<0,05	<0,05		>0,05	>0,05	
MO(y), мм MO(y), mm	КГ CG n=8	0,93±0,37			2,79±0,42		
	НК LS n=10	0,97±0,30	-1,75±0,29	<0,05	3,06±0,56	3,49±0,45	>0,05
	p _{КГ-НК} p _{CG-LS}	>0,05	<0,05		>0,05	>0,05	
	БК HS n=6	-0,77±0,01	-2,66±0,24	<0,05	0,44±0,11	0,10±0,03	<0,05
	p _{КГ-БК} p _{CG-HS}	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	

Примечание. 1 – переходный период, 2 – подготовительный период; КГ – контрольная группа, НК – экспериментальная группа, спортсмены низкой спортивной квалификации, БК – экспериментальная группа, спортсмены с более высокой спортивной квалификацией. Достоверность различий: p₁₋₂ – внутригрупповых различий в переходном и подготовительном периоде исследования, p_{КГ-НК} – межгрупповых различий контрольной и группы спортсменов низкой квалификации, p_{КГ-БК} – межгрупповых различий контрольной и группы спортсменов высокой квалификации. Далее обозначения те же.

Note. 1 – transition period, 2 – preparatory period; CG – control group, LS – experimental group, low skilled athletes, HS – experimental group, high skilled athletes; MOx – center-of-pressure movement along the frontal plane (right-left); MOy – center-of-pressure movement along the sagittal plane (backwards-forwards); p₁₋₂ – intra-group differences in the transitional and preparatory periods of the study, p_{КГ-НК} – inter-group differences between the control group and the group of low-skilled athletes, p_{КГ-БК} – intergroup differences between the control group and the group of high skilled athletes. Further, the designations are the same.

Таблица 2

Table 2

Статокинезиограмма испытуемых 13–16 лет (M±m)

Statokinesiogram in trial subjects aged 13–16 (M±m)

Показатель Parameter	Группы Groups	Открытые глаза Eyes open		p ₁₋₂	Закрытые глаза Eyes closed		p ₁₋₂
		1	2		1	2	
МО(x), мм МО(x), mm	КГ CG n=27	0,92±0,16			1,16±0,27		
	НК LS n=8	0,69±0,28	0,04±0,01	<0,05	3,88±0,36	1,21±0,31	<0,05
	$P_{КГ-НК}$ P_{CG-LS}	<0,05	<0,05		<0,05	>0,05	
	БК HS n=5	0,12±0,06	0,57±0,11	<0,05	3,93±0,76	0,37±0,13	<0,05
	$P_{КГ-БК}$ P_{CG-HS}	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	
МО(y), мм МО(y), mm	КГ CG n=27	1,63±0,38			2,09±0,26		
	НК LS n=8	1,91±0,06	-3,99±0,67	<0,05	1,51±0,45	3,75±1,47	<0,05
	$P_{КГ-НК}$ P_{CG-LS}	>0,05	<0,05		>0,05	>0,05	
	БК HS n=5	5,54±0,77	3,72±0,57	>0,05	1,29±0,30	3,26±0,69	<0,05
	$P_{КГ-БК}$ P_{CG-HS}	<0,05	<0,05		<0,05	>0,05	

У спортсменов, имеющих массовые разряды, в подготовительный период подготовки наблюдается увеличение значения МО(x) более чем в 17 раз относительно среднegrupповых данных переходного периода ($p < 0,05$). То есть сохраняется тенденция изменений данного показателя, выявленная в группах второго детства.

При отсутствии зрительного контроля асимметрия вертикальной позы с отклонением ЦД вправо у спортсменов выше, чем у сверстников, не занимающихся спортом, и более выражена, чем у спортсменов 8–12 лет ($p < 0,05$). На фоне интенсивной нагрузки различия показателей с открытыми и закрытыми глазами менее выражены в обеих группах бадминтонистов.

У квалифицированных спортсменов, имеющих I спортивный разряд и разряд КМС, по данному показателю между пробами с открытыми и закрытыми глазами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Этот факт может указывать на то, что у бадминтонистов подросткового возраста, в отличие от испытуемых групп второго детства, улучшается регуляция всех механизмов, участвующих в сохранении вертикальной позы (вестибулярная, двигательная, зрительная, проприоцептивная, тактильная системы), и чем совершеннее их функции, тем выше спортивная результативность бадминтонистов [2, 14].

По мере роста интенсивности нагрузки в пробе с открытыми глазами у бадминтонистов более низкой квалификации наблюдается смещение ЦД назад, тогда как у спортсменов, имеющих звание КМС и I разряд, во всех исследуемых периодах подготовки отмечается смещение ЦД вперед. Специфика подготовки бадминтониста характеризуется постоянным давлением на переднюю часть стопы. Это позволяет раньше встретить атаку соперника и отразить ее таким образом, чтобы быстро перевести игру из защиты в нападение. При зрительной депривации у всех групп обследованных также наблюдается смещение ЦД по оси Y вперед ($p < 0,05$).

Таким образом, у подростков, как и у спортсменов группы второго детства, сохраняется тенденция к увеличению асимметрии вертикальной позы с девиацией ЦД на доминантную сторону тела, причем при депривации зрения асимметрия увеличивается.

У бадминтонистов, имеющих спортивные звания МС России, признаки асимметрии вертикальной позы с отклонением ЦД вправо нивелируются между двумя исследуемыми периодами в пробе как с открытыми глазами, так и с закрытыми ($p > 0,05$) (табл. 3). У спортсменов более низкой квалификации в подготовительный период подготовки наблюдается уменьшение показателя $MO(x)$ на 88,63 % ($p < 0,05$).

Таблица 3

Table 3

Статокинезиограмма испытуемых 17–21 года ($M \pm m$)Statokinesiogram in trial subjects aged 17–21 ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Группы Groups	Открытые глаза Eyes open		p_{1-2}	Закрытые глаза Eyes closed		p_{1-2}
		1	2		1	2	
$MO(x)$, мм $MO(x)$, mm	КГ CG n=14	1,11±0,31			1,18±0,39		
	НК LS n=6	0,20±0,09	1,76±0,22	<0,05	1,87±0,29	-0,39±0,05	<0,05
	$R_{КГ-НК}$ R_{CG-LS}	<0,05	>0,05		>0,05	<0,05	
	БК HS n=4	0,14±0,06	0,15±0,05	<0,05	0,94±0,12	0,93±0,27	>0,05
	$R_{КГ-БК}$ R_{CG-HS}	<0,05	<0,05		>0,05	>0,05	
$MO(y)$, мм $MO(y)$, mm	КГ CG n=14	5,25±1,93			3,20±1,07		
	НК LS n=6	4,67±1,63	4,75±1,77	>0,05	-3,24±0,58	1,78±0,26	<0,05
	$R_{КГ-НК}$ R_{CG-LS}	>0,05	>0,05		<0,05	>0,05	
	БК HS n=4	2,96±0,36	1,02±0,07	<0,05	3,94±0,62	-2,25±0,56	<0,05
	$R_{КГ-БК}$ R_{CG-HS}	>0,05	<0,05		>0,05	<0,05	

В пробе без зрительного контроля между значениями отклонения ЦД по оси X вправо у испытуемых всех групп бадминтонистов и контрольной группы статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Различия показателей с открытыми и закрытыми глазами менее выражены в обеих группах бадминтонистов в подготовительный период годичного цикла подготовки.

Давление на плюсну стопы, характерное для специфики подготовки бадминтониста, проявляется во всех группах обследуемых спортсменов в каждом периоде.

В пробе с открытыми глазами у бадминтонистов как низкой, так и более высокой квалификации наблюдается смещение ЦД вперед ($p > 0,05$). У спортсменов, имеющих звание МС, в переходный период показатель смещения ЦД вперед на 65,54 % больше относительно данных, полученных в подготовительный период ($p < 0,05$). Последнее, по-видимому, указывает на то, что у спортсменов высокой спортивной квалификации более совершенные механизмы удержания статического равновесия тела посредством проприоцептивной и тактильной чувствительности. При зрительной депривации смещение ЦД назад у бадминтонистов низкой квалификации отмечается в переходный период подготовки ($p < 0,05$), у МС – в подготовительный период ($p < 0,05$).

Можно сделать вывод, что, как и у спортсменов подросткового возраста, у испытуемых юношеского возраста работа систем, участвующих в сохранении вертикального положения тела, становится более совершенной. Это особенно характерно для спортсменов, чья квалификация выше. В отличие от испытуемых

групп второго детства и подросткового возраста с более высокими спортивными квалификациями, у бадминтонистов юношеского возраста с ростом спортивного мастерства признаки асимметрии вертикальной позы нивелируются между исследуемыми периодами тренировочного цикла подготовки.

Заключение. Для бадминтонистов группы второго детства при зрительном контроле характерен более высокий уровень сохранения статического равновесия, тогда как спортсмены подросткового и юношеского возрастов и при депривации зрения способны удерживать равновесие тела, что, по-видимому, указывает на сформированность систем, участвующих в регуляции позы.

Во всех исследуемых возрастных группах спортсменов более высокой квалификации отмечается асимметрия вертикальной позы с девиацией ЦД вправо (как в тесте с открытыми глазами, так и в тесте с закрытыми) ($p < 0,05$). У бадминтонистов группы второго детства стереотип позы характеризуется смещением ЦД назад ($p < 0,05$), у испытуемых подросткового возраста, имеющих I взрослый разряд и разряд КМС, а также у бадминтонистов юношеского возраста отмечается девиация ЦД вперед ($p < 0,05$).

Считаем возможным использование предложенного нами комплекса показателей в качестве тестовых для бадминтонистов с целью определения способности к сохранению равновесия, а также оценки влияния асимметричных двигательных нагрузок на позную устойчивость в процессе многолетней подготовки и анализа особенностей формирования основных двигательных навыков, характерных для данного вида спорта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Мазикин И.М., Лапкин М.М., Воццинина Н.А., Прошляков В.Д. Влияние профиля латеральной организации головного мозга на результативность спортивной деятельности человека и методы его выявления. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2016; 2: 117–126.
2. Назаренко А.С. Статокинетическая устойчивость спортсменов различных специализаций: монография. Казань: ООО «Олитех»; 2018. 183.
3. Кадетова Н.В. Некоторые особенности психологической подготовки спортсменов игровых видов спорта на примере бадминтона. Научный взгляд в будущее. 2016; 3 (1): 382–385.

4. *Кадетова Н.В.* Причины возникновения и средства профилактики травм опорно-двигательного аппарата (ОДА) в группе игровых видов спорта (на примере бадминтона). Мир науки и инноваций. 2015; 15: 55–57.
5. *Кориунова К.В., Коргунова К.В., Сулягина П.А., Могильников Ю.В.* Асимметричная нагрузка при занятиях спортом как фактор, способствующий развитию сколиоза и нарушения осанки. Современные здоровьесберегающие технологии. 2017; 50: 303–311.
6. *Мартынова А.С.* Развитие общих и специфических координационных способностей у бадминтонистов 8–11 лет. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2011; 72 (2): 132–135.
7. *Смирнов Ю.Н.* Особенности методики развития скоростно-силовых качеств бадминтонистов. В мире научных открытий. 2011; 9 (1): 391–398.
8. *Paillard T.* Plasticity of the postural function to sport and or motor experience. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2017; 72: 129–152.
9. *Schubert M., Beck S., Taube W., Amtage F., Faist M., Gruber M.* Balance training and ballistic strength training are associated with task-specific corticospinal adaptations. Eur. J. Neurosci. 2008; 27: 2007–2018.
10. *Забалуева Т.В.* Профилактика и коррекция нарушений осанки школьников на занятиях различными видами спорта. Ученые записки университета Лесгафта. 2007; 9: 41–45.
11. *Клестов В.В., Белозерова Л.М.* Особенности показателей осанки детей, занимающихся спортом. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2012; 9 (105): 14–17.
12. *Мавлиев Ф.А., Ахатов А.М., Назаренко А.С., Ишкинина Л.К., Болтиков Ю.В., Коновалов И.Е.* Функция равновесия у спортсменов с разным видом спортивных локомоций. Известия Тульского государственного университета. Физическая культура. Спорт. 2017; 1: 162–167.
13. *Бердичевская Е.М., Тришин А.С.* Стабилографическая оценка точности движений квалифицированных баскетболистов разного игрового амплуа. Физическая культура, спорт – наука и практика. 2015; 3: 65–70.
14. *Зинурова Н.Г., Быков Е.В., Чипышев Е.В.* Особенности регуляции артериального давления у спортсменов различных видов спорта в зависимости от степени статокINETической устойчивости. Фундаментальные исследования. 2014; 12 (7): 1433–1436.
15. *Назаренко А.С., Зотова Ф.Р., Мавлиев Ф.А., Чинкин А.С.* Влияние вестибулярного раздражения на стабилметрические показатели статокINETической устойчивости футболистов. Вестник спортивной науки. 2016; 1: 39–42.
16. *Тришин А.С., Тришин Е.С., Бердичевская Е.М., Катрич Л.В.* Особенности пострального контроля у высококвалифицированных спортсменов в ситуационных видах спорта при воздействии латерализованных факторов. Асимметрия. 2015; 9 (1): 4–12.
17. *Назаренко А.С., Мавлиев Ф.А.* Особенности статокINETической устойчивости юных гимнастов. Наука и спорт: современные тенденции. 2020; 8 (3): 58–66.
18. *Полевищиков М.М., Роженцов В.В., Закамский А.В.* Оценка быстроты двигательных действий бадминтониста. Вестник ЧГПУ им. И.Я. Яковлева. 2013; 4-3 (80): 161–164.
19. *Тришин А.С., Тришин Е.С., Бердичевская Е.М., Катрич Л.В.* Специфика постральной регуляции квалифицированных спортсменов при воздействии латерализованных факторов. Материалы научной и научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава КГУФКСТ. 18–26 мая 2015. Краснодар; 2015: 124–125.
20. *Angyan L., Teczely T., Angyan Z.* Factor’s affecting postural stability of healthy young adults. Acta Physiol. Hung. 2007; 94: 43–53.
21. *Wu Y., Zeng Y., Zhang L., Wang S., Wang D., Tan X., Zhu X., Zhang J.* The role of visual perception in action anticipation in basketball athletes. Neuroscience. 2013; 237: 29–41.
22. *Гаже П.-М., Вебер Б.* Постурология. Регуляция и нарушения равновесия тела человека. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2008. 316.

Поступила в редакцию 29.11.2020; принята 16.03.2021.

Авторский коллектив

Тарасова Елена Владимировна – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин, ФГБОУ ВО «Поволжская государственная академия физической культуры, спорта и туризма». 420010, Россия, г. Казань, Деревня Универсиады, 35; e-mail: elena.tarasova29@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-6634>.

Румянцева Эльвира Римовна – доктор биологических наук, профессор кафедры медико-биологических дисциплин, ФГБОУ ВО «Поволжская государственная академия физической культуры, спорта и туризма». 420010, Россия, г. Казань, Деревня Универсиады, 35; e-mail: rumelv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-3529>.

Образец цитирования

Тарасова Е.В., Румянцева Э.Р. Особенности статического равновесия у бадминтонистов различных возрастно-квалификационных групп. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 2: 114–124. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-114-124.

CHARACTERISTICS OF STATIC BALANCE IN BADMINTON PLAYERS OF VARIOUS AGE AND QUALIFICATION GROUPS

E.V. Tarasova, E.R. Rummyantseva

Volga Region State Academy of Physical Culture, Sport and Tourism, Kazan, Russia

The ability to maintain static balance in badminton players may decrease due to prolonged asymmetric locomotor loads while training.

The aim of this study was to assess the peculiarities of maintaining static balance in badminton players of various age and qualification groups.

Materials and Methods. The study involved 88 badminton players, who had various sports experience and skills. Static balance was assessed with a stabilographic hardware-software complex "Stabilan 01-2" and the Romberg test (eyes open/eyes closed) during the preparatory and transitional periods of the annual training cycle. The authors assessed the following indicators: MO(x), mm; MO(y), mm. Statistical data processing was carried out using Microsoft Excel and STATISTICA 8.0 data analysis package. To compare the samples, we used the parametric Student's t-test. Normality of distribution was checked with the Shapiro-Wilk test. Statistical data represented both arithmetic mean and standard error of the mean. The parameters were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Badminton players of all groups under consideration demonstrated an asymmetry of the vertical posture with center-of-pressure movement to the right in both tests (eyes open/eyes closed) ($p < 0.05$). In badminton players, aged 8–12, the posture stereotype was characterized by a forward center-of-pressure movement ($p < 0.05$), in adolescents, aged 13–16, and young people, aged 17–21, we observed backward center-of-pressure movement ($p < 0.05$).

Conclusion. Badminton players, aged 8–12, demonstrated a higher level of maintaining static balance with visual control. Adolescents and young people are able to maintain body balance with visual deprivation, which, apparently, indicates more perfect mechanisms of proprioceptive and tactile sensitivity.

Keywords: badminton, asymmetric motor loads, static balance.

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

References

1. Mazikin I.M., Lapkin M.M., Voshchinina N.A., Proshlyakov V.D. Vliyanie profilya lateral'noy organizatsii golovnoy mozga na rezul'tativnost' sportivnoy deyatel'nosti cheloveka i metody ego vyyavleniya [Influence of the brain lateral organization profile on effectiveness of sporting activity of a human and methods of its identification]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2016; 2: 117–126 (in Russian).
2. Nazarenko A.S. *Statokineticheskaya ustoychivost' sportsmenov razlichnykh spetsializatsiy: monografiya* [Statokinetic stability of athletes: Monograph]. Kazan': OOO «Olitex»; 2018. 183 (in Russian).
3. Kadetova N.V. Nekotorye osobennosti psikhologicheskoy podgotovki sportsmenov igrovyykh vidov sporta na primere badminton [Psychological preparation of badminton players]. *Nauchnyy vzglyad v budushchee*. 2016; 3 (1): 382–385 (in Russian).
4. Kadetova N.V. Prichiny vozniknoveniya i sredstva profilaktiki travm oporno-dvigatel'nogo apparata (ODA) v gruppe igrovyykh vidov sporta (na primere badmintona) [Causes and means of musculoskeletal system injury prevention in playing sports (badminton)]. *Mir nauki i innovatsiy*. 2015; 15: 55–57 (in Russian).

5. Korshunova K.V., Korgunova K.V., Sutyagina P.A., Mogil'nikov Yu.V. Asimmetrichnaya nagruzka pri zanyatiyakh sportom kak faktor, sposobstvuyushchiy razvitiyu skolioza i narusheniya osanki [Asymmetric stress during sports activities as a factor contributing to scoliosis and posture disorders]. *Sovremennye zdorov'esberegayushchie tekhnologii*. 2017; 50: 303–311 (in Russian).
6. Martynova A.S. Razvitie obshchikh i spetsificheskikh koordinatsionnykh sposobnostey u badmintonistov 8–11 let [Development of general and specific coordination abilities in badminton players aged 8–11]. *Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta*. 2011; 72 (2): 132–135 (in Russian).
7. Smirnov Yu.N. Osobennosti metodiki razvitiya skorostno-silovykh kachestv badmintonistov [Methodology for development speed-power qualities in badminton players]. *V mire nauchnykh otkrytiy*. 2011; 9 (1): 391–398 (in Russian).
8. Paillard T. Plasticity of the postural function to sport and or motor experience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017; 72: 129–152.
9. Schubert M., Beck S., Taube W., Amtage F., Faist M., Gruber M. Balance training and ballistic strength training are associated with task-specific corticospinal adaptations. *Eur. J. Neurosci*. 2008; 27: 2007–2018.
10. Zabalueva T.V. Profilaktika i korrektsiya narusheniy osanki shkol'nikov na zanyatiyakh razlichnymi vidami sporta [Prevention and correction of postural disorders in schoolchildren playing various sports]. *Uchenye zapiski universiteta Lesgafta*. 2007; 9: 41–45 (in Russian).
11. Klestov V.V., Belozeroва L.M. Osobennosti pokazateley osanki detey, zanimayushchikhsya sportom [Indicators of posture in children playing sports]. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina*. 2012; 9 (105): 14–17 (in Russian).
12. Mavliev F.A., Akhatov A.M., Nazarenko A.S., Ishkinina L.K., Boltikov Yu.V., Konovalov I.E. Funktsiya ravnovesiya u sportsmenov s raznym vidom sportivnykh lokomotsiy [Balance function in athletes with various types of sports locomotion]. *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Fizicheskaya kul'tura. Sport*. 2017; 1: 162–167 (in Russian).
13. Berdichevskaya E.M., Trishin A.S. Stabilograficheskaya otsenka tochnosti dvizheniy kvalifitsirovannykh basketbolistov raznogo igrovogo amplua [Stabilographic assessment of locomotor accuracy in qualified basketball players]. *Fizicheskaya kul'tura, sport – nauka i praktika*. 2015; 3: 65–70 (in Russian).
14. Zinurova N.G., Bykov E.V., Chipyshev E.V. Osobennosti regulyatsii arterial'nogo davleniya u sportsmenov razlichnykh vidov sporta v zavisimosti ot stepeni statokineticheskoy ustoychivosti [Blood pressure regulation in athletes depending on the level of statokinetic stability]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 12 (7): 1433–1436 (in Russian).
15. Nazarenko A.S., Zotova F.R., Mavliev F.A., Chinkin A.S. Vliyanie vestibulyarnogo razdrazheniya na stabilometricheskie pokazateli statokineticheskoy ustoychivosti futbolistov [Impact of vestibular irritation on stabilometric indicators of statokinetic stability in football players]. *Vestnik sportivnoy nauki*. 2016; 1: 39–42 (in Russian).
16. Trishin A.C., Trishin E.S., Berdichevskaya E.M., Katrich L.V. Osobennosti postural'nogo kontrolya u vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov v situatsionnykh vidakh sporta pri vozdeystvii laterizovannykh faktorov [Postural control in high skilled athletes in situational sports under laterized factors]. *Asimmetriya*. 2015; 9 (1): 4–12 (in Russian).
17. Nazarenko A.S., Mavliev F.A. Osobennosti statokineticheskoy ustoychivosti yunyykh gimnastov [Statokinetic stability in young gymnasts]. *Nauka i sport: sovremennye tendentsii*. 2020; 8 (3): 58–66 (in Russian).
18. Polevshchikov M.M., Rozhentsov V.V., Zakamskiy A.V. Otsenka bystroy dvigatel'nykh deystviy badmintonista [Assessment of the locomotor speed in badminton players]. *Vestnik ChGPU im. I.Ya. Yakovleva*. 2013; 4-3 (80): 161–164 (in Russian).
19. Trishin A.C., Trishin E.S., Berdichevskaya E.M., Katrich L.V. Spetsifika postural'noy regulyatsii kvalifitsirovannykh sportsmenov pri vozdeystvii lateralizovannykh faktorov [Postural regulation of skilled athletes under lateralized factors]. *Materialy nauchnoy i nauchno-prakticheskoy konferentsii professorsko-prepodavatel'skogo sostava KGUFKST* [Proceedings of the scientific and science-to-practice conference of the teaching staff of Kuban State University of Physical Culture, Sports and Tourism]. May 18–26, 2015. Krasnodar; 2015: 124–125 (in Russian).
20. Angyan L., Teczely T., Angyan Z. Factor's affecting postural stability of healthy young adults. *Acta Physiol. Hung*. 2007; 94: 43–53.
21. Wu Y., Zeng Y., Zhang L., Wang S., Wanga D., Tan X., Zhu X., Zhang J. The role of visual perception in action anticipation in basketball athletes. *Neuroscience*. 2013; 237: 29–41.

22. Gagey P.-M., Veber B. *Posturologiya. Regulyatsiya i narusheniya ravnovesiya tela cheloveka* [Posturology. Regulation and imbalance of the human body]. St. Petersburg: Izdatel'skiy dom SPbMAPO; 2008. 316 (in Russian).

Received 29 November 2020; accepted 16 March 2021.

Information about the authors

Tarasova Elena Vladimirovna, Post-graduate Student, Chair of Biomedical Disciplines, Volga Region State Academy of Physical Culture, Sport and Tourism. 420010, Russia, Kazan, Derevnya Universiady, 35; e-mail: elena.tarasova29@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-6634>.

Rumyantseva El'vira Rimovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Chair of Biomedical Disciplines, Volga Region State Academy of Physical Culture, Sport and Tourism. 420010, Russia, Kazan, Derevnya Universiady, 35; e-mail: rumelv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-3529>.

For citation

Tarasova E.V., Rumyantseva E.R. Osobennosti staticheskogo ravnovesiya u badmintonistov razlichnykh vozrastno-kvalifikatsionnykh grupp [Characteristics of static balance in badminton players of various age and qualification groups]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 2: 114–124. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-114-124 (in Russian).

УДК 615.835.14.03:616.233-002.2
DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-125-135

ИНТЕРВАЛЬНАЯ ГИПОКСИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С УЧЕТОМ ХРОНОТИПОВ

А.Б. Иванов, И.Х. Борукаева, З.Х. Абазова, К.Ю. Шхагумов, А.А. Молов

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»,
г. Нальчик, Россия

Цель – определение эффективности использования нормобарической интервальной гипокситерапии в лечении и реабилитации пациентов с бронхиальной астмой с учетом индивидуальных особенностей суточных ритмов.

Материалы и методы. У 145 пациентов с бронхиальной астмой анализировались показатели функциональной системы дыхания и кислородных режимов организма, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, спирометрические данные; определялись хронотипы больных. С помощью пробы с бронходилататором проводилась индивидуальная пикфлоуметрия и определялась чувствительность дыхательных путей, что позволило выявить степень реактивности бронхиального дерева. Перед гипокситерапией всем больным проводился гипоксический тест с целью выявления индивидуальной непереносимости гипоксического фактора и подбора оптимального содержания кислорода в газовой смеси.

Результаты. Полученные результаты показали, что наибольшим эффектом обладают утренние сеансы гипокситерапии. Понижение уровня малонового диальдегида явилось показателем снижения перекисного окисления липидов и белков. Рост уровня глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в крови свидетельствовал об усилении антиоксидантной защиты. Интервальная нормобарическая гипокситерапия улучшила обеспечение организма кислородом на этапах его транспортировки и способствовала повышению потребления кислорода тканями, а также снижению степени гипоксии в бронхолегочной системе. Несмотря на то что гипоксическая смесь подбиралась пациентам индивидуально с учетом их хронотипов и с целью вызвать развитие субкомпенсированной гипоксии, оптимальными для наибольшей мобилизации компенсаторных механизмов и адаптации к гипоксии оказались утренние часы.

Выводы. Считаем необходимым внести коррективы в рекомендации по использованию интервальной нормобарической гипокситерапии у пациентов с бронхиальной астмой с учетом суточных ритмов и рекомендовать проведение курсов гипокситерапии в утренние и дневные часы – в промежутке с 8 до 15 ч.

Ключевые слова: бронхиальная астма, интервальная гипокситерапия, хронотипы, функциональная система дыхания, прооксидантная и антиоксидантная системы.

Введение. Бронхиальная астма (БА) – хроническое гетерогенное заболевание бронхиального дерева, которое является серьезной проблемой здравоохранения во всех странах мира [1–4]. Начавшись в детском возрасте, бронхиальная астма впоследствии переходит в астму взрослых, приводя к инвалидизации людей. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире БА болеет около 235 млн чел., а к 2025 г. прогнозируется увеличение числа больных до 400 млн [5–8]. К росту заболеваемости бронхиальной астмой приводят появление новых аллергенов, условия труда, генетические причины и др. [9–13].

Все это определяет необходимость поиска новых эффективных и патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения астмы.

Адаптация к гипоксии в гипобарических условиях в горной местности применяется в медицине давно [14, 15]. Нормобарическая интервальная гипокситерапия (ИГТ) используется в клинической медицине с 1985 г. [16–18]. ИГТ, проведенная с учетом индивидуальной чувствительности к гипоксии, не приводит к осложнениям и побочным эффектам [19–21]. В то же время хронотипы больных оказывают существенное влияние на механизмы адапта-

ции организма к гипоксии. Поэтому важным является выявление хронобиологических особенностей влияния гипоксического фактора на пациентов с БА в ходе интервальной нормобарической гипокситерапии.

Цель исследования. Определение эффективности использования нормобарической интервальной гипокситерапии в лечении и реабилитации больных бронхиальной астмой с учетом хронобиологических особенностей.

Материалы и методы. Обследование и применение интервальной гипокситерапии было проведено в санатории МВД РФ «Нальчик» 145 больным 45–62 лет с диагностируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести с дыхательной недостаточностью I–II степени (основная группа). Гипокситерапия проводилась совместно с санаторно-курортным лечением (СКЛ). В контрольную группу было включено 85 чел., также находившихся на СКЛ, но без использования ИГТ. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, полу, основной и сопутствующей патологии, а также по длительности заболевания.

С использованием компьютерного спирометра Fukuda Spirosift 5000 (Япония) проводилось определение следующих спирометрических показателей: объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1), жизненная емкость легких (FVC), пиковая скорость выдоха (PEF), максимальная скорость выдоха на уровне мелких, средних и крупных бронхов (MEF 25 %, MEF 50 %, MEF 75 %). На пикфлоуметре Philips Respironics Personal Best NH1327/00 (Нидерланды) осуществлялась индивидуальная пикфлоуметрия. Для определения чувствительности дыхательных путей проводилась проба с бронходилататором сальбутамолом, позволяющая выявить степень реактивности бронхиального дерева. Показатели функциональной системы дыхания и кислородного режима организма определялись по методике А.З. Колчинской (2000). Минутный объем дыхания (МОД), дыхательный объем (ДО), частота дыхания (ЧД) регистрировались на волюметре Medizintechnik (Германия), содержание кислорода в газовых смесях – на газоанализаторе Oxybaby

WITT (Германия), скорость потребления кислорода определялась по методу Дуглас – Холдейна с использованием газоанализатора Oxybaby WITT (Германия), сатурация артериальной крови кислородом (S_aO_2) и частота сердечных сокращений (ЧСС) – с помощью пульсоксиметра Riester Ri-fox N (Германия), минутный объем крови (МОК) – по методу Фика, содержание гемоглобина в крови – фотометрически. Уровень малонового диальдегида в сыворотке крови определялся по В.Б. Гаврилову [22], содержание супероксиддисмутазы в эритроцитах и глутатионпероксидазы – по методу В.М. Меина [23].

Применение гипоксического теста позволило выявить индивидуальную чувствительность к гипоксии и определить оптимальное содержание кислорода во вдыхаемой смеси. Атмосферный воздух в гипоксическую газовую смесь с пониженным содержанием кислорода конвертировался гипоксикатором фирмы «Био-Нова-204» (Москва). Курс интервальной нормобарической гипокситерапии состоял из 15 сеансов. В каждом сеансе пациент чередовал дыхание гипоксическими (5 мин) и нормоксическими смесями (5 мин) в течение 40 мин. В первых пяти сеансах содержание кислорода в гипоксической газовой смеси составляло 16 %, во вторых пяти сеансах – 15 %, затем – 13 %.

Индивидуальные хронотипы (биоритмологические) определялись по методике Хорна – Остберга в модификации А.А. Путилова [24] и с помощью анкеты О.Н. Московченко [25]. Испытуемых просили ознакомиться с опросниками и ответить на содержащиеся в них тестовые вопросы.

В соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации все исследования проводились после получения личного согласия больных и с соблюдением этических принципов. Перед проведением лечения больные были проинформированы о порядке выполнения ИГТ и безопасности данного метода. Все исследования подвергались мониторингу и контролю биоэтического комитета Роспотребнадзора Кабардино-Балкарской Республики (протокол этической экспертизы № 6/18 от 23.11.2018).

Статистическая обработка результатов проводилась согласно правилам математической статистики с использованием программ Microsoft Excel и Statistic 6.0 для Windows. Цифровые материалы, приведенные в данной работе, обрабатывались вариационно-статистическими методами. Уровень значимости оценивался по t-критерию Стьюдента с использованием квадратической формулы расчета ошибки средней: $m_M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$, где m – ошибка средней, M – средняя арифметическая, σ – стандартное отклонение, n – выборка [1]. Критерий достоверности различий вычислялся по формуле $t_D = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$. Значения

критерия достоверности различий (t_D) определялись при трех уровнях вероятности (p) и разных числах степеней свободы (v). Число степеней свободы находилось по формуле $v=n-1$.

Результаты и обсуждение. Все пациенты были разделены на 3 группы: с утренним, промежуточным (или дневным) и вечерним хронотипами. Больные с утренним хронотипом проходили гипокситерапию в утренние часы (в 9 ч), с дневным хронотипом – в дневное время (в 15 ч), с вечерним хронотипом – в вечерние часы (в 20 ч). На основании гипоксического теста наилучшая переносимость гипоксии выявлена в утренние часы. Анализ динамики показателей функции внешнего дыхания и функциональной системы дыхания, кислородного режима организма пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести в условиях вдыхания гипоксических газовых смесей показал, что у большей части больных (87 %) при вдыхании смеси с 15 % O_2 развивается компенсированная гипоксия, а при вдыхании смеси с 13 % O_2 – субкомпенсированная гипоксия, при которой максимально проявляется стимулирующее действие гипоксии на организм.

Некоторое повышение чувствительности к гипоксии у пациентов с БА отмечалось в дневное время. Субкомпенсированная гипоксия при вдыхании смеси с 13 % O_2 развивалась у 75 % больных, декомпенсированная гипоксия – у 12 %. В связи с этим возникла необходимость начинать гипокситерапию с газо-

вой смеси, содержащей 15 % O_2 , с постепенным уменьшением содержания кислорода до 13 %.

Появившиеся во время гипоксического теста у части больных (8 %) приступы затрудненного дыхания, снижение артериального давления, кашель, головокружение, уменьшение насыщения и напряжения кислорода в артериальной крови ниже критического уровня свидетельствовали о непереносимости гипоксии в дневное время. Эти больные были исключены из исследования.

Наименьшая адаптационная способность к гипоксии выявлена в вечернее время. В этот период только 22 % больных БА легкой степени смогли пройти нормобарическую гипокситерапию с 13 % O_2 во вдыхаемой газовой смеси с развитием субкомпенсированной гипоксии. У 66 % больных субкомпенсированная гипоксия развивалась при вдыхании гипоксической газовой смеси с 13 % кислорода, у 13 % больных – при вдыхании 15 % O_2 .

Таким образом, в ходе анализа результатов гипоксического теста у пациентов с бронхиальной астмой в разное время суток, выявлены суточные колебания чувствительности к гипоксии и ее переносимости. Наибольшая адаптационная способность организма к гипоксии отмечалась в утренние часы: развитие субкомпенсированной гипоксии происходило при меньшей концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

В дневное время суток снижалась переносимость гипоксии и повышалась чувствительность к ней. Наиболее неблагоприятным для гипокситерапии оказалось вечернее время суток: у всех больных достоверно снижалась переносимость гипоксии, при этом тренирующим действием на организм больных обладали гипоксические газовые смеси с большим содержанием кислорода, чем в утреннее и дневное время суток. Эта закономерность, по-видимому, объясняется усилением тонуса парасимпатической нервной системы и снижением содержания глюкокортикостероидов в вечернее время, а также ухудшением бронхиальной проходимости.

По результатам проведенного гипоксического теста пациентам с бронхиальной астмой был назначен индивидуальный режим интер-

вальной нормобарической гипокситерапии. После проведения гипокситерапии наступило клиническое улучшение, проявившееся в урежении обострений, улучшении общего самочувствия, повышении физической и умственной работоспособности и переносимости физической нагрузки, снижении утомляемости.

Гипокситерапия привела к снижению дозировки принимаемых базисных препаратов: глюкокортикоидов и бронходилататоров. У всех пациентов существенно улучшилась проходимость бронхиального дерева. Так, у пациентов, получавших сеансы в утреннее время, жизненная емкость легких увеличилась на $1,80 \pm 0,01$ %, объем форсированного выдоха за 1 с – на $4,4 \pm 0,2$ %, пиковая скорость выдоха – на $7,6 \pm 0,2$ % и проходимость воздушного потока на уровне крупных, средних и мелких бронхов – в среднем на $6,8 \pm 0,02$ %. У пациентов дневной группы изменения бронхиальной проходимости после нормобарической гипокситерапии приблизились к показателям утренней группы. Пикфлоумониторинг показал ста-

стистически значимое ($p < 0,05$) увеличение скорости выдоха от первого к последнему сеансу (с $51,5 \pm 1,4$ % от должной величины до $65,2 \pm 1,2$ %) и уменьшение суточного размаха РЕФ к концу курса (с $1,03 \pm 0,01$ до $0,13 \pm 0,02$ л/с), что свидетельствовало о снижении степени бронхиальной обструкции у пациентов утренней и дневной групп. Изменения бронхиальной проходимости в вечерней группе были недостоверными.

После нормобарической гипокситерапии у пациентов всех групп отмечалось статистически значимое увеличение минутного и дыхательного объемов, способствующее уменьшению функционально мертвого пространства и улучшению диффузии и газообмена в легких.

Значимым результатом курса гипокситерапии явилось существенное увеличение напряжения кислорода в артериальной крови у всех пациентов: в утренней и дневной группах P_{aO_2} возросло до $100,3 \pm 1,0$ мм рт. ст., в вечерней группе – до $91,6 \pm 1,0$ мм рт. ст. (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Показатели внешнего дыхания, газообмена, кровообращения и дыхательной функции крови у пациентов 45–62 лет с бронхиальной астмой легкой степени тяжести после ИГТ в разное время суток ($M \pm m$)

Indicators of external respiration, gas exchange, blood circulation and blood respiratory function in patients (aged 45-62) with mild bronchial asthma after IHT at different times of the day ($M \pm m$)

Показатель Parameter	9 ч 9 а.м (n=30)		15 ч 3 р.м (n=29)		20 ч 8 р.м (n=32)	
	До ИГТ Before IHT	После ИГТ After IHT	До ИГТ Before IHT	После ИГТ After IHT	До ИГТ Before IHT	После ИГТ After IHT
МОД, мл/мин RMV, ml/min	8174,3±25,3	7762,5±12,5 ***	8244,5±22,16	7556,2±15,4 ***	8695,36±23,2	8564,3±25,1 ***
ЧД, 1/мин BR, 1/min	18,22±1,16	17,24±1,19	21,22±1,12	18,46±1,11	23,18±1,05	22,15±1,08
АВ, мл/мин AV, ml/min	5346,5±21,6	5222,5±22,4 *	4924,4±25,3	4849,4±21,5	4968,4±27,64	4762,5±27,41 ***

Показатель Parameter	9 ч 9 a.m (n=30)		15 ч 3 p.m (n=29)		20 ч 8 p.m (n=32)	
	До ИГТ Before ИТТ	После ИГТ After ИТТ	До ИГТ Before ИТТ	После ИГТ After ИТТ	До ИГТ Before ИТТ	После ИГТ After ИТТ
АВ/МОД, % AV/RMV, %	63,84±1,42	66,42±2,34	59,55±2,22	63,44±1,51	56,38±2,27	56,72±2,24
МОК, мл/мин CO, ml/min	4048,3±25,3	4086,4±26,2	3851,6±17,4	4032,4±16,22 ***	3552,5±18,4	3354,2±16,5 ***
ЧСС, 1/мин HR, 1/min	78,22±1,12	78,34±1,22	75,28±1,21	75,24±1,34	72,35±1,12	74,42±1,05
УО, мл SD, ml	51,68±1,32	51,85±1,54	51,35±1,52	51,82±1,32	49,24±1,31	44,79±1,22 *
S _a O ₂ , %	97,13±1,05	98,21±1,19	97,54±1,09	98,32±1,07	96,54±1,5	97,68±1,03
С _a O ₂ , мл/л АОС, ml/l	164,95±3,31	175,9±3,12 *	164,97±3,75	170,36±5,37	163,22±3,19	164,49±4,24
(a-v)O ₂ , мл (a-v)O ₂ , ml	64,79±2,19	68,44±2,09	59,52±1,22	60,84±2,08	54,23±1,48	54,92±2,22
РаО ₂ , мм рт. ст. РаО ₂ , mm Hg	91,56±1,04	100,5±2,31 *	91,54±1,11	100,03±1,02 *	86,65±2,04	91,6±2,05 *
ПО ₂ , мл/мин OI, ml/min	262,81±3,48	275,2±3,53 *	227,91±6,22	231,37±3,38	214,59±6,34	223,68±6,57

Примечание. Достоверные различия с показателями до курса ИГТ при: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Note. Hereinafter, RMV – respiratory minute volume, BR – breathing rate, AV – alveolar ventilation, AV/RMV – alveolar ventilation per respiratory minute volume, CO – cardiac output, HR – heart rate, SD – systolic discharge, OI – oxygen intake. * – p < 0.05, ** – p < 0.01, *** – p < 0.001 – differences are significant if compared with the parameters before the ИТТ therapy.

Внешнее дыхание и кровообращение стали более экономичными и эффективными. Отмечено увеличение кислородного эффекта дыхательного цикла и кислородного пульса с одновременным уменьшением вентиляцион-

ного эффекта дыхательного и сердечного циклов у всех обследуемых больных. Эти изменения у пациентов утренней группы были выше в среднем на 1,9 % по сравнению с вечерней группой.

У пациентов утренней группы статистически значимо увеличилась доля альвеолярной вентиляции в минутном объеме дыхания, что способствовало улучшению дыхательной функции крови. После гипокситерапии у больных дневной группы возросло содержание кислорода в артериальной крови, хотя минутный и ударный объемы кровообращения достоверно не изменились. Улучшение диффузионных процессов привело к увеличению артериовенозной разницы, что явилось показателем уменьшения степени тканевой гипоксии у пациентов с бронхиальной астмой. Повышение скорости потребления кислорода было более существенным в утренней (на $58,42 \pm 1,22$ мл/мин) и дневной (на $55,21 \pm 1,12$ мл/мин) группах. При этом в вечерней группе потребление кислорода возросло лишь на $22,31 \pm 0,28$ мл/мин.

Скорость транспорта кислорода артериальной кровью статистически значимо увели-

чилась, однако скорость поступления кислорода в легкие и альвеолы не изменилась.

В настоящее время в патогенезе бронхиальной астмы ключевая роль отводится оксидативному стрессу, характеризующемуся образованием свободных радикалов кислорода в бронхиальном дереве. Нейтрофилы, расположенные в бронхах и легких, активированные различными раздражителями, служат местом синтеза свободных радикалов, вызывая перекисное окисление липидов мембран бронхолегочной системы. Нормобарическая гипокситерапия способствовала достоверному уменьшению содержания малонового диальдегида (до $51,34 \pm 1,22$ мкмоль/л), что свидетельствовало об уменьшении свободнорадикального окисления липидов. Следует отметить, что в контрольной группе статистически значимых изменений выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Состояние оксидантной и антиоксидантной систем у больных с БА после гипокситерапии и в группе контроля (M±m)

Oxidative and antioxidative systems in BA patients after hypoxic therapy and in the control (M±m)

Показатель Parameter	Основная группа Experimental group (n=145)		Контрольная группа Control group (n=85)	
	До ИГТ Before ИГТ	После ИГТ After ИГТ	До СКЛ Before sanatorium and health resort treatment	После СКЛ After sanatorium and health resort treatment
Малоновый диальдегид, мкмоль/л Malonic dialdehyde, mkmol/l	87,2±1,92	54,43±1,28 ***	79,25±2,22	76,21±1,18
Глютатионпероксидаза, мкмоль/1 г Нв/мин Glutathioneperoxidase, mkmol/1 g Hb/min	63,24±2,66	108,32±3,17 ***	65,45±2,34	68,37±1,54
Супероксиддисмутаза, ед. акт./1 г Нв Superoxidedismutase, active unit/1 g Hb	3,18±0,02	4,52±0,03 ***	3,52±0,02	3,59±0,11

Примечание. *** – достоверные различия с показателями до лечения при $p < 0,001$.

Note. *** – $p < 0.001$ – differences are significant if compared with the parameters before the ИГТ therapy.

Адаптация к гипоксии достоверно увеличила степень антиоксидантной защиты организма, о чем свидетельствовало усиление активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы во всех группах обследуемых, в результате чего повысилась сопротивляемость клеток к повреждающим факторам и усилились протекторные свойства мембран бронхолегочной системы. Курс нормобарической гипокситерапии способствовал улучшению диффузии и перфузии в легочной ткани, снижению деструкции мембран в липидных и белковых структурах бронхолегочной системы. Эти изменения привели к улучшению бронхиальной проходимости и клинического течения бронхиальной астмы.

Заключение. Полученные результаты показали, что утренние сеансы гипокситерапии обладают наибольшим тренирующим воздействием на организм больных: ответ функциональной системы дыхания и кислородного режима организма в утренние часы был максимально выраженным. Утренние сеансы гипокситерапии пациенты переносили намного легче, клиническое улучшение наступало быстрее, что нашло подтверждение на втором этапе гипоксического теста.

Гипокситерапия в вечернее время оказывала также адаптивное действие на организм больных и улучшала функциональную систему дыхания. Однако изменения организма при адаптации к гипоксии в вечернее время были не столь значимыми. Снижение адаптационных возможностей организма к гипоксии в вечернее время диктовало необходимость перевода части больных (15 %) в утреннюю группу.

Динамика результатов изучения функциональной системы дыхания у пациентов с бронхиальной астмой позволила сделать вывод о том, что наиболее эффективными оказались утренние курсы гипокситерапии. Несмотря на индивидуально подобранные гипоксические газовые смеси по результатам гипо-

ксического теста с учетом хронотипов пациентов, утренние часы оказались идеальными для максимальной мобилизации компенсаторно-защитных механизмов адаптации к гипоксии. Поэтому считаем необходимым внести дополнения в рекомендации по использованию интервальной нормобарической гипокситерапии у пациентов с бронхиальной астмой с учетом суточных ритмов и рекомендовать проведение курсов гипокситерапии в утренние и дневные часы – в промежутке с 8 до 15 ч.

Таким образом, курс интервальной нормобарической гипокситерапии, в ходе которого происходит адаптация к гипоксии, является эффективным способом воздействия на пациентов с бронхиальной астмой. Сеансы интервальной нормобарической гипокситерапии создают оптимальные условия для адаптации к гипоксии благодаря тому, что во время коротких периодов вдыхания гипоксической газовой смеси повреждающее действие гипоксии еще не успевает реализоваться, однако при этом компенсаторные механизмы, направленные на снижение повреждающего эффекта гипоксии, активизируются: повышаются бронхиальная проходимость и легочная вентиляция, происходит улучшение кровообращения и дыхательной функции крови, снижается интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активизируется антиоксидантная система организма.

Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка существенно улучшила бронхиальную проходимость у пациентов с бронхиальной астмой, что привело к значительному клиническому улучшению течения заболевания и общего состояния больных. Наблюдаемое на фоне гипокситерапии уменьшение порога чувствительности рецепторов слизистой бронхов к ацетилхолину без клинических проявлений бронхообструкции оказывало тренирующее воздействие на вегетативную иннервацию бронхов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. URL: <http://www.ginaasthma.org> (дата обращения: 23.09.2016).
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 160.

3. *Мадиева Л.С., Мамашиалиева С.Б., Бакирова Р.Е., Муравлёва Л.Е., Ибраева Л.К.* Некоторые аспекты патогенеза бронхиальной астмы: обзор литературы. Современные проблемы науки и образования. 2020; 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=2961> (дата обращения: 22.04.2021).
4. *Murrison L.B., Brandt E.B., Myers J.B., Hershey G.K.K.* Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. Clin. Invest. 2019; 129 (4): 1504–1515.
5. *Lloyd C.M.* Development of allergic immunity in early life. Immunol Rev. 2017; 278 (1): 101–115.
6. *Martinez F.D.* The state of asthma research: considerable advances but still a long way to go. Respir. Crit. Care Med. 2019; 199 (4): 397–399.
7. *Kwong C.G.* Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children. Allergy Clin. Immunol. 2019; 19 (2): 148–153.
8. *Mikes O., Vrbova M., Klanova J.* Early-life exposure to household chemicals and wheezing in children. Sci. Total. Environ. 2019; 663: 418–425.
9. *Миненкова Т.А., Веденьева М.О., Симкина А.В.* Клинические особенности бронхиальной астмы у детей. Международный студенческий научный вестник. 2018; 6. URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=19352> (дата обращения: 22.04.2021).
10. *Назарова Е.В., Курбачева О.М., Ильина Н.И.* Алгоритм оценки контроля бронхиальной астмы. Российский аллергологический журнал. 2011; 2: 18.
11. *Pawankar R.* Allergic diseases and asthma a global public health concern and a call to action. World Allergy Organization Journal. 2014; 1 (7): 12.
12. *Sachin N. Baxi, Wanda Phipatanakul.* The Role of Allergen Exposure and Avoidance in Asthma. Adolesc. Med. State Art Rev. 2010; 21 (1): 57.
13. *Victor E. Ortega.* Asthma. MSD Manuals. 2019: 14–28.
14. *Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А.* Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. М.: Медицина; 2003. 250.
15. *Борукаева И.Х., Шаваева Ф.В., Шхагумов К.Ю., Биногерова З.Х.* Интервальная гипоксическая тренировка и энтеральная оксигенотерапия в лечении детей с бронхиальной астмой. Современные проблемы науки и образования. 2018; 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27558> (дата обращения: 25.04.2021).
16. *Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Иванов А.Б., Шхагумов К.Ю.* Интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия в реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019; 2: 27–32.
17. *Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R.* Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2007; 62: 758–766.
18. *Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C.* Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise induced bronchoconstriction: a practice parameter. Joint Task Force of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2010; 105: 1–47.
19. *Бродская О.Н.* Бронхиальная астма с частыми обострениями: факторы риска и меры профилактики. Практическая пульмонология. 2016; 3: 11–12. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27686072> (дата обращения: 15.10.2018).
20. *Исламова Д.А.* Лечебная физкультура как элемент лечения и профилактики бронхиальной астмы. Вопросы науки и образования. 2017; 1: 107–109. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29238361> (дата обращения: 20.01.2019).
21. *Хабидуллаева Р.Р., Бочкарева А.В.* Профилактика бронхиальной астмы. Вестник современных исследований. 2017; 6–1 (9): 45–47. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29409551> (дата обращения: 10.02.2019).
22. *Гаврилов В.Б.* Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Вопросы медицинской химии. 1987; 8: 118–122.
23. *Мейн В.М.* Простой и специфический метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах. Лабораторное дело. 1986; 12: 724–727.
24. *Путилов А.А.* «Совы», «жаворонки» и другие. О наших внутренних часах и их влиянии на здоровье и характер. М.: Совершенство; Новосибирск: Изд-во НГУ; 1997. 264.
25. *Московченко О.Н.* Практикум по основам валеологии: учебное пособие. Красноярск: КГТУ; 1999. 228.

Авторский коллектив

Иванов Анатолий Беталович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: abivanov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1995-167X>.

Борукаева Ирина Хасанбиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-228X>.

Абазова Залина Хасановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: zalina.abazova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2827-5068>.

Шхагумов Казбек Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: kazbek07_07@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3671-481X>.

Молов Анзор Аскербиевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: anzor-m@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9920-5289>.

Образец цитирования

Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Шхагумов К.Ю., Молов А.А. Интервальная гипокситерапия в лечении больных бронхиальной астмой с учетом хронотипов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 2: 125–135. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-125-135.

INTERMITTENT HYPOXIC THERAPY IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS WITH VARIOUS CHRONOTYPES

A.B. Ivanov, I.Kh. Borukaeva, Z.Kh. Abazova, K.Yu. Shkhagumov, A.A. Molov

Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov, Nalchik, Russia

The purpose of the paper is to identify the efficacy of normobaric interval hypoxic therapy in the treatment and rehabilitation of bronchial asthma patients, taking into account their individual characteristics of circadian rhythms.

Materials and Methods. The authors examined the indicators of the functional respiratory system and oxygen regimes of the body, lipid peroxidation and antioxidant system and spirometric data in 145 patients with bronchial asthma. Patients' chronotypes were also determined. Bronchodilators were used to carry out individual peak flowmetry and to determine airway sensitivity, which made it possible to reveal the bronchial tree reactivity. In order to identify individual intolerance to the hypoxic factor and to select the optimal oxygen level in the gas mixture all patients underwent a hypoxic test before the hypoxic therapy.

Results. The results obtained showed that morning hypoxic therapy sessions had the greatest effect in patients with bronchial asthma. A decrease in the malondialdehyde level indicated a decrease in lipid and protein peroxidation. An increase in the blood glutathione peroxidase and superoxide dismutase rates showed an increase in antioxidant protection. Intermittent normobaric hypoxic therapy improved the body oxygen supply during its transport and contributed to oxygen intake and a hypoxic decrease in the bronchopulmonary system. The hypoxic mixture was chosen individually, taking into account patient's chronotype, in order to induce the subcompensated hypoxia. However, the morning hours turned out to be optimal for the greatest mobilization of compensatory mechanisms and adaptation to hypoxia in most patients.

Conclusion. We consider it necessary to adjust recommendations for the use of intermittent normobaric hypoxic therapy in bronchial asthma patients, taking into account their circadian rhythms, and to recommend conducting hypoxic therapy in the morning and in the afternoon (from 8 a.m. to 3 p.m.).

Keywords: bronchial asthma, intermittent hypoxotherapy, chronotypes, functional respiratory system, prooxidant and antioxidant systems.

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

References

1. *Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016.* URL: <http://www.ginaasthma.org> (accessed: September 23, 2016).
2. *Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika»* [National program "Bronchial asthma in children. Treatment and prevention"]. 5-e izd., pererab. i dop. Moscow: Original-maket; 2017. 160 (in Russian).
3. Madieva L.S., Mamashalieva S.B., Bakirova R.E., Muravleva L.E., Ibraeva L.K. Nekotorye aspekty patogeneza bronkhial'noy astmy: obzor literatury [Some aspects of bronchial asthma pathogenesis: Literature review]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2020; 2. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=2961> (accessed: April 22, 2021) (in Russian).
4. Murrison L.B., Brandt E.B., Myers J.B., Hershey G.K.K. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *Clin. Invest.* 2019; 129 (4): 1504–1515.
5. Lioyd C.M. Development of allergic immunity in early life. *Immunol. Rev.* 2017; 278 (1): 101–115.
6. Martinez F.D. The state of asthma research: considerable advances but still a long way to go. *Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (4): 397–399.
7. Kwong C.G. Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children. *Allergy Clin. Immunol.* 2019; 19 (2): 148–153.
8. Mikes O., Vrbova M., Klanova J. Early-life exposure to household chemicals and wheezing in children. *Sci. Total. Environ.* 2019; 663: 418–425.
9. Minenkova T.A., Veden'eva M.O., Simkina A.V. Klinicheskie osobennosti bronkhial'noy astmy u detey [Clinical characteristics of bronchial asthma in children]. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik.* 2018; 6. Available at: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=19352> (accessed: April 22, 2021) (in Russian).
10. Nazarova E.V., Kurbacheva O.M., Il'ina N.I. Algoritm otsenki kontrolya bronkhial'noy astmy [Algorithm for bronchial asthma assessment control]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2011; 2: 18 (in Russian).
11. Pawankar R. Allergic diseases and asthma a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organization Journal.* 2014; 1 (7): 12.
12. Sachin N. Baxi, Wanda Phipatanakul. The Role of Allergen Exposure and Avoidance in Asthma. *Adolesc. Med. State Art Rev.* 2010; 21 (1): 57.
13. Victor E. Ortega. Asthma. *MSD Manuals.* 2019: 14–28.
14. Kolchinskaya A.Z., Tsyganova T.N., Ostapenko L.A. *Normobaricheskaya interval'naya gipoksicheskaya trenirovka v meditsine i sporte* [Normobaric intermittent hypoxic training in medicine and sport]. Moscow: Meditsina; 2003. 250 (in Russian).
15. Borukaeva I.Kh., Shavaeva F.V., Shkhagumov K.Yu., Binogerova Z.Kh. Interval'naya gipoksicheskaya trenirovka i enteral'naya oksigenoterapiya v lechenii detey s bronkhial'noy astmoy [Intermittent hypoxic training and enteral oxygen therapy in bronchial asthma children]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018; 2. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27558> (accessed: April 25, 2021) (in Russian).
16. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Ivanov A.B., Shkhagumov K.Yu. Interval'naya gipoksiterapiya i enteral'naya oksigenoterapiya v reabilitatsii patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [The role of intermittent hypoxic therapy and enteral oxygen therapy in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury.* 2019; 2: 27–32 (in Russian).
17. Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2007; 62: 758–766.
18. Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise induced bronchoconstriction: a practice parameter. Joint Task Force of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105: 1–47.
19. Brodskaya O.N. Bronkhial'naya astma s chastymi obostreniyami: faktory riska i mery profilaktiki [Bronchial asthma with frequent exacerbations: Risk factors and preventive measures]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2016; 3: 11–12. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27686072> (accessed: October 15, 2018) (in Russian).

20. Islamova D.A. Lechebnaya fizkul'tura kak element lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy [Physiotherapy as an element of bronchial asthma treatment and prevention]. *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2017; 1: 107–109. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29238361> (accessed: January 20, 2019).
21. Khabibullaeva R.R., Bochkareva A.V. Profilaktika bronkhial'noy astmy [Bronchial asthma prevention]. *Vestnik sovremennykh issledovaniy*. 2017; 6–1 (9): 45–47. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29409551> (accessed: February 10, 2019).
22. Gavrilov V.B. Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v syvorotke krovi po testu s tiobarbiturovoy kislotoy [Analysis of methods for lipid peroxidation products determination in blood serum by thiobarbituric acid test]. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1987; 8: 118–122 (in Russian).
23. Mein V.M. Prosto i spetsificheskiy metod opredeleniya glyutationperoksidazy v eritrotsitakh [A simple and specific method to determine glutathione peroxidase in erythrocytes]. *Laboratornoe delo*. 1986; 12: 724–727 (in Russian).
24. Putilov A.A. «Sovy», «zhavoronki» i drugie. O nashikh vnutrennikh chasakh i ikh vliyanii na zdorov'e i kharakter ["Owls", "larks", etc. Internal clocks and their impact on health and character]. Moscow: Sovershenstvo; Novosibirsk: Izd-vo NGU; 1997. 264 (in Russian).
25. Moskovchenko O.N. *Praktikum po osnovam valeologii: uchebnoe posobie* [Introduction to valeology: Tutorial]. Krasnoyarsk: KGTU; 1999. 228 (in Russian).

Received 20 April 2021; accepted 17 May 2021.

Information about the authors

Ivanov Anatoliy Betalovich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360004, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: abivanov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1995-167X>.

Borukaeva Irina Khasanbievna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360004, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-228X>.

Abazova Zalina Khasanovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360004, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: zalina.abazova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2827-5068>.

Shkhagumov Kazbek Yur'evich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360004, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: kazbek07_07@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3671-481X>.

Molov Anzor Askerbievich, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360004, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: anzor-m@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9920-5289>.

For citation

Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Shkhagumov K.Yu., Molov A.A. Interval'naya gipoksiterapiya v lechenii bol'nykh bronkhial'noy astmoy s uchedom khronotipov [Intermittent hypoxic therapy in the treatment of bronchial asthma patients with various chronotypes]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 2: 125–135. DOI: [10.34014/2227-1848-2021-2-125-135](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-2-125-135) (in Russian).

УДК 612.018:612.122;612.123

DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-136-146

ХРОНОЭФФЕКТЫ ДНЕВНОГО РИТМА КОРТИЗОЛА НА ЛИПИДНЫЙ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН У ИНДИЙСКИХ И МЕСТНЫХ СТУДЕНТОВ I КУРСА МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ КЫРГЫЗСТАНА

А.А. Чонкоева, И.П. Мухамедова

Международная высшая школа медицины,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Иностранные студенты, обучающиеся в Кыргызстане, в основном прибывают из стран Юго-Восточной Азии, и им предстоит адаптироваться к условиям жизни в новой климатической (географической), социокультурной, образовательной среде, отличной от прежней. Поэтому вызывает интерес исследование у студентов хроноструктурных особенностей гормональной регуляции липидного и углеводного обменов как основной части метаболического баланса организма.

Цель: определение хроноструктурных особенностей регуляции липидного и углеводного обменов гормонами коркового слоя надпочечников у иностранных и местных студентов на начальном этапе обучения в вузах Кыргызстана.

Материалы и методы. В исследование были включены 120 студентов. Средний возраст индийских студентов (30 девушек, 30 юношей) составил $19,45 \pm 0,24$ года; местных студентов (30 девушек, 30 юношей) – $18,50 \pm 0,25$ года. Проанализированы корреляционные связи показателей дневного ритма кортизола с липопротеинами и глюкозой сыворотки крови.

Результаты. Хроноэффекты вечернего кортизола (18^{00}) и суточная масса кортизола были наиболее значительными на липидных фракциях крови студентов в обеих этнических группах с противоположным действием. У индийских студентов все хроноэффекты кортизола были преимущественно направлены на накопление атерогенных фракций, у местных – на их утилизацию. Эти противоположные процессы можно расценивать как разные фазы одной и той же адаптационной перестройки организма в энергообеспечении при переходе на богатые жирными кислотами источники энергии, а также в активации холестеринзависимых пластических процессов в условиях измененного фотопериода (осень-зима). Наибольшее влияние на углеводный обмен оказывали дневная масса кортизола и реактивность – скорость изменения его концентрации в плазме, под влиянием которых у девушек наблюдалось стимулирование утилизации глюкозы, а у юношей – продукция глюкозы в качестве дополнительного энергетического субстрата. Реактивность дневного ритма кортизола была статистически значимо выше у иностранных студентов, что свидетельствует о реактивной адаптационной перестройке механизмов регуляции.

Ключевые слова: студенты, липопротеины, адаптация, кортизол, суточный ритм.

Введение. Приспособительная стратегия организма при изменении условий включает в себя и перестройку гормональных механизмов регуляции основных метаболических процессов [1]. Основным звеном в этих перестройках являются гормоны коркового слоя надпочечников [2].

Иностранные студенты, обучающиеся в Кыргызстане, в основном прибывают из стран Юго-Восточной Азии, и им предстоит адаптироваться к условиям жизни в новой климатической (географической), социокультурной, образовательной среде, отличной от прежней. Поэтому вызывает интерес исследование у

студентов хроноструктурных особенностей гормональной регуляции липидного и углеводного обменов как основной части метаболического баланса организма [3].

Цель исследования. Определение хроноструктурных особенностей регуляции липидного и углеводного обменов гормонами коркового слоя надпочечников у иностранных и местных студентов на начальном этапе обучения в вузах Кыргызстана.

Материалы и методы. Изучаемую выборку составили 120 студентов первого курса медицинских факультетов Международной высшей школы медицины и ГОУ ВПО Кыр-

гызско-Российский Славянский университет, в т.ч. 60 местных студентов (30 юношей, 30 девушек, средний возраст $18,50 \pm 0,25$ года) и 60 индийских (30 юношей, 30 девушек, средний возраст $19,45 \pm 0,14$ года) ($t=3,311$; $p=0,01$).

Критериями исключения из исследования являлись коморбидные соматические заболевания, симптоматические артериальные гипертонии, отказ от обследования.

Материалом исследования служила сыворотка крови. Забор материала осуществлялся через месяц после прибытия иностранных студентов в Кыргызстан (октябрь-ноябрь), утром, после 8–12-часового ночного голодания.

Определение фракций липопротеинов крови, общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) проводилось ферментативным оксидазно-пероксидазным методом: СНОD/PAP и GPO/PAP, для липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) использовался метод осаждения [4]. Анализ выделенных фракций осуществлялся на автоматическом анализаторе Mindray BS-240 (Китай) методом фотометрии. Для расчета концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) использовалась формула Friedewald: $ЛПНП = ОХ - (ЛПВП + ТГ/2,2)$, так как уровень ТГ у всех студентов не превышал $4,5$ ммоль/л [5]. Определение уровня кортизола в сыворотке крови: базального – в 8^{00} , вечернего – в 18^{00} и ночного – 23^{00} – проводилось иммунологическим методом по стандартной методике. Глюкоза в крови определялась колориметрически GOD-POD-методом. Рассчитывалась общая дневная масса кортизола в исследуемом интервале времени (15 ч) по формуле

$$m = 0,00362 \text{ ОЦК} \sum_{i=1}^{N=3} C_i,$$

где m – масса кортизола, секретлируемая в исследуемом интервале времени, мг; $0,00362$ – коэффициент трансформации кортизола из метрической единицы концентрации ммоль/л в мг/л; C_i – концентрация кортизола в пробах, ммоль/л; ОЦК – объем циркулирующей крови, который определялся по формулам: $ОЦК = 0,417H^3 + 0,045MT - 0,03$ – для мужчин, $ОЦК = 0,414H^3 + 0,0328MT - 0,03$ – для женщин, где H – рост, м; MT – масса тела, кг.

Реактивность дневного кортизола определялась как скорость изменения уровня кортизола между ночным и базальным уровнями в течение 15 ч (ммоль·л⁻¹·ч⁻¹) [6]:

$$\text{Реактивность} = \frac{|m(\text{ночной}) - m(\text{базальный})|}{15}$$

При статистическом анализе данных использовались методы дескриптивной статистики и множественного регрессионного анализа. Показатели уровня кортизола не соответствовали нормальному распределению, поэтому при проведении регрессионного анализа предварительно проводилась натуральная логарифмическая трансформация заданных величин. В целях единообразия представления статистических оценок, особенно при сравнительном анализе, использовались оценка средней (M), стандартное отклонение ($\pm SD$) и стандартное отклонение средней арифметической (m). Значимость различий между изучаемыми выборками по анализируемым показателям оценивалась с помощью критерия Стьюдента (t). Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями вычислялись коэффициенты ранговой корреляции. Различия и корреляционные связи считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средние значения всех показателей липидного профиля плазмы крови у иностранных и местных студентов не превышали референсных величин (табл. 1).

При анализе изменения концентрации кортизола в сыворотке крови студентов в течение дня обращал на себя внимание тот факт, что у индийских студентов скорость снижения концентрации кортизола превышала соответствующий показатель у местных студентов и к концу эксперимента концентрация ночного кортизола у индийских студентов была статистически значимо ниже, чем у местных студентов, несмотря на то, что базальный уровень кортизола статистически значимо не отличался во всех исследуемых группах (табл. 2).

Анализ корреляционных связей между дневным ритмом кортизола и уровнем триглицеридов сыворотки крови студентов представлен в табл. 3.

Таблица 1

Table 1

Основные показатели липидных фракций крови у студентов ($M \pm m$), ммоль/лMain parameters of blood lipid fractions in students ($M \pm m$), mmol / l

Показатель Parameter	Индийские студенты Indian students		Местные студенты Local students		Уровень значимости различий Significance level (p)			
	Юноши Young men (n=30) 1	Девушки Young women (n=30) 2	Юноши Young men (n=30) 3	Девушки Young women (n=30) 4	1-2	1-3	2-4	3-4
ТГ TG	1,90±0,40	1,76±0,74	1,64±0,42	1,62±0,66	0,470	0,021	0,140	0,920
ЛПНП LDL	3,87±0,63	4,24±0,56	3,97±0,60	3,79±0,69	0,054	0,525	0,512	0,220
ОХ TC	5,01±0,44	4,70±1,06	4,78±0,63	4,24±0,62	0,109	0,115	0,005	0,005
ЛПВП HDL	1,55±0,29	1,37±0,34	1,35±0,28	1,61±0,36	0,052	0,013	0,022	0,024

Примечание. Здесь и далее выделенные шрифтом уровни значимости различий свидетельствуют о статистически значимых различиях величин.

Note. Henceforward, data in bold indicate statistically significant associations.

Таблица 2

Table 2

Хронопоказатели концентрации кортизола в сыворотке крови студентов ($M \pm SD$), нмоль/лParameters of blood serum cortisol level in students ($M \pm SD$), nmol/l

Показатель Parameter	Норма Norm	Индийские студенты Indian students		Местные студенты Local students		Уровень значимости различий Significance level (p)			
		Юноши Young men (n=30) 1	Девушки Young women (n=30) 2	Юноши Young men (n=30) 3	Девушки Young women (n=30) 4	1-2	1-3	2-4	3-4
Базальный кортизол Cortisol baseline	101–535	563,67± ±45,72	570,67± ±25,55	599,0± ±50,85	551,17± ±60,07	0,894	0,609	0,688	0,469
Вечерний кортизол Evening cortisol level	79–478	366,67± ±30,73	272,67± ±27,80	409,0± ±35,58	574,33± ±34,77	0,031	0,376	0,000	0,000
Ночной кортизол Night cortisol level	50–280	262,53± ±33,43	227,80± ±24,78	394,08± ±44,66	449,33± ±49,31	0,411	0,030	0,004	0,469

Таблица 3
Table 3

Корреляционные связи «ln (кортизол) – ТГ»
Correlation between ln (cortisol) and triglycerids

Пары Pairs	Индийские студенты Indian students		Местные студенты Aboriginal students		Индийские студенты Indian students (n=60)	Местные студенты Local students (n=60)
	Юноши Young men (n=30)	Девушки Young women (n=30)	Юноши Young men (n=30)	Девушки Young women (n=30)		
ln(кортизол-8) – ТГ ln(cortisol-8) – TG	+0,25 (p>0,100)	+0,19 (p>0,100)	+0,62 (p=0,01)	+0,50 (p=0,03)	+0,20 (p>0,100)	+0,49 (p=0,028)
ln(кортизол18) – ТГ ln(cortisol-18) – TG	+0,23 (p>0,100)	+0,10 (p>0,100)	+0,22 (p>0,100)	+0,06 (p>0,100)	+0,20 (p>0,100)	+0,17 (p>0,100)
ln(кортизол23) – ТГ ln(cortisol-23) – TG	+0,48 (p=0,030)	+0,42 (p=0,050)	+0,10 (p>0,100)	+0,12 (p>0,100)	+0,44 (p=0,042)	+0,10 (p>0,100)

Как видно из данных табл. 3, общей для обеих этнических групп явилась положительная корреляционная связь между уровнем кортизола и триглицеридами (что соответствует результатам некоторых исследований [7]). Но у местных студентов она проявлялась в утренние часы (8⁰⁰), а у индийских – в ночные часы (23⁰⁰) при полном отсутствии эффекта в вечерние часы (18⁰⁰) во всех исследуемых группах. Такая однонаправленная взаимосвязь во всех группах может быть объяснена физиологическим стимулирующим эффектом кортизола на продукцию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) за счет увеличения активности печеночных ферментов, липогенеза и синтеза апопротеинов В (Апо В).

Несмотря на то что средние показатели базального уровня кортизола во всех группах превышали норму (табл. 2), статистически значимые корреляционные связи в парах «ln(кортизол 8⁰⁰) – ЛПВП», «ln(кортизол 8⁰⁰) – ОХ», «ln(кортизол 8⁰⁰) – ЛПВП» установлены только у 12,2 % местных и у 10,4 % иностранных студентов, что позволило считать корреляционные связи в этих парах несущественными для студентов во всех исследуемых группах.

Наибольшим хроноэффектом на липидный профиль плазмы обладал кортизол-18 во

всех группах, но с различной направленностью по этносу и полу (рис. 1).

Хроноэффект кортизола-18 на ЛПВП в разных этнических группах. У 67 % иностранных студентов отмечена отрицательная корреляционная связь в паре «ln(кортизол-18) – ЛПВП» ($r=-0,64$; $R^2=0,67$; $p=0,004$). Кортизол увеличивает уровень жирных кислот в циркуляции и уровень ТГ и ЛПОНП, которые, как указывается в некоторых работах [8], снижают уровень ЛПВП и увеличивают атерогенность плазмы.

У 52 % местных студентов установлена положительная корреляционная связь средней силы в паре «ln(кортизол-18) – ЛПВП» ($r=0,45$; $R^2=0,52$; $p=0,001$). Кортизол оказывает ингибирующее действие на СЕРТ (транспортный белок эстерифицированного холестерина), включенный в катаболизм ЛПВП [9]. Усиленная реализация данного эффекта кортизола вызывает ретенционный тип накопления ЛПВП в плазме, понижая ее атерогенность, особенно у юношей (табл. 1).

Половые различия хроноэффекта кортизола-18 на ЛПВП, ОХ, Н-ЛПВП. У юношей обеих этнических групп не установлено статистически значимых взаимодействий в парах «ln(кортизол-18) – ЛПВП», «ln(кортизол-18) – ОХ» и «ln(кортизол-18) – Н-ЛПВП».

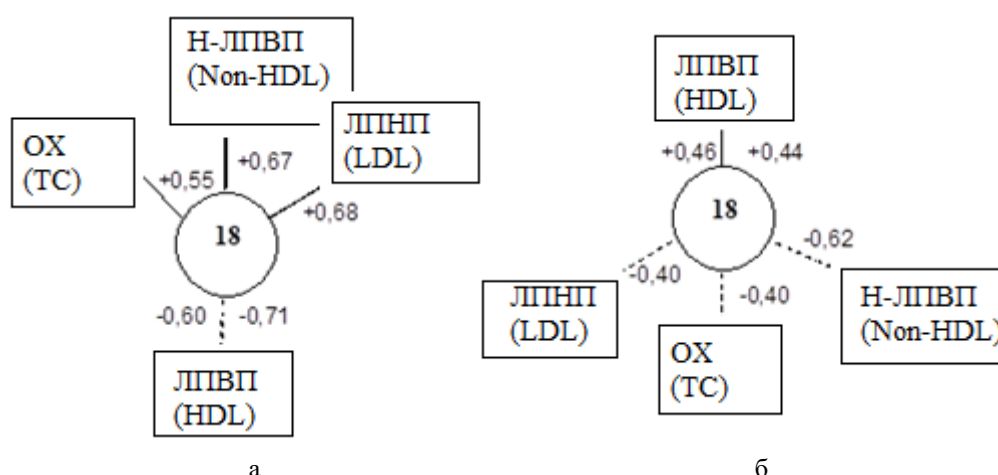


Рис. 1. Корреляционные связи пар «ln(кортизола-18) – компоненты липидного профиля плазмы студентов»: а – индийских; б – местных.

Обозначения: — положительные связи; ---- отрицательные связи; число справа – девушки, число слева – юноши; Н-ЛПВП – неэстерифицированный холестерин

Fig. 1. Correlation between ln (cortisol-18) and components of plasma lipid profile in students: а – Indian students; б – local students.

Notes: — positive correlation; ---- negative correlation; young women (right), young men (left). TC – total cholesterol, HDL – high density lipoproteins, LDL – low density lipoproteins. FC – free cholesterol

Но у 60,0 % индийских и 50,0 % местных девушек отмечены противоположные по знаку корреляционные связи в вышеперечисленных парах в сравнении друг с другом. Так, у индийских девушек выявлена положительная корреляционная связь средней силы в парах «ln(кортизол-18) – ЛПНП» и «ln(кортизол-18) – Н-ЛПВП» ($r=0,68$; $R^2=0,56$; $p=0,018$) и положительная связь в паре «ln(кортизол-18) – ОХ» ($r=0,55$; $R^2=0,63$; $p=0,001$), что характеризует их как повышающие атерогенность плазмы. Наоборот, для местных девушек были характерны отрицательные корреляционные связи между кортизолом-18 и атерогенными фракциями липидов, суммарный эффект которых сводится к понижению атерогенности плазмы.

Известно, что состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) зависит от пола и фазы менструального цикла – лютеиновой или фолликулярной [10]. В зависимости от фазы менструального цикла изменяется и концентрация половых гормонов, которые могут изменять направление взаимодействия между ГГАС и липидной системой [11]. Нами не измерялась концентрация половых гормонов у девушек, по которой можно

судить о фазе менструального цикла, но возможно предположить, что большинство индийских девушек находились в фолликулярной фазе, характеризующейся повышенным уровнем эстрогенов, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, которые активизируют ГГАС с эффектом увеличения стероидогенеза. Вполне возможно, что большинство местных девушек находились в противоположной фазе менструального цикла с депрессией ГГАС. Необходимо отметить прямое действие половых гормонов на липопротеины плазмы с общим антиатерогенным эффектом.

Все перечисленное выше наводит на мысль, что в условиях физиологических адаптационных перестроек параллельно могут осуществляться два регуляторных механизма:

1) кортизол-независимый: ЛПНП, ОХ и кортизол не связаны друг с другом и изменяются независимо друг от друга через другие опосредованные связи, например через связь с половыми гормонами;

2) кортизол-зависимый: реализация ингибирующего эффекта кортизола на утилизацию ЛПНП через его влияние на рецепторы (LDL-R) гепатоцитов [12].

Сравнительный анализ средней скорости изменения концентрации кортизола (реактивности) в плазме крови в течение дня показал, что значения данного показателя у индийских студентов превышали норму в 1,25 раза, зна-

чения у местных юношей – в 1,5 раза и у местных девушек – в 2,3 раза. Дневная масса кортизола оставалась в границах референсных значений во всех группах (табл. 4).

Таблица 4
Table 4

Показатели функциональной активности ГГАС ($M \pm m$)
Parameters of HPA system functional activity of ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Норма Norm	Индийские студенты Indian students		Местные студенты Local students		Уровень значимости различий Significance level (p)			
		Юноши Young men (n=30) 1	Девушки Young women (n=30) 2	Юноши Young men (n=30) 3	Девушки Young women (n=30) 4	1-2	1-3	2-4	3-4
Дневная масса кортизола, мг Daily cortisol level, mg	9,5–10,0	12,03±1,14	8,19±0,97	10,42±0,63	8,82±0,42	0,042	0,141	0,919	0,050
Скорость Изменения концентрации дневного кортизола, нмоль·л ⁻¹ ·ч ⁻¹ Rate of change in daytime cortisol level, nmol·L ⁻¹ ·h ⁻¹	5–16	20,65±3,42	21,43±1,83	12,89±3,05	9,32±2,55	0,860	0,050	0,002	0,085

Множественный линейный регрессионный анализ продемонстрировал, что наибольшее влияние на липидный состав крови ока-

зывает дневная масса кортизола (ЛПНП, ЛПВП и ТГ с коэффициентом детерминации >0,40):

местные студенты:

$$Y(\text{ЛПВП})=2,23+0,05X^*[\text{реактивность}]+0,14X^*[\text{дневная масса}] (R^2=0,22);$$

$$Y(\text{ЛПНП})=6,97+0,24X^*[\text{реактивность}]-1,13X^*[\text{дневная масса}] (R^2=0,55);$$

$$Y(\text{ТГ})=3,59+0,02X^*[\text{реактивность}]-0,92X^*[\text{дневная масса}] (R^2=0,50);$$

индийские студенты:

$$Y(\text{ЛПВП})=1,88+0,07X^*[\text{реактивность}]-0,57X^*[\text{дневная масса}] (R^2=0,47);$$

$$Y(\text{ЛПНП})=3,57+0,18X^*[\text{реактивность}]+1,43X^*[\text{дневная масса}] (R^2=0,42);$$

$$Y(\text{ТГ})=1,30+0,06X^*[\text{реактивность}]+0,23X^*[\text{дневная масса}] (R^2=0,16).$$

Масса суточного кортизола в крови индийских студентов увеличивает атерогенность плазмы; у местных студентов – уменьшает, что подтверждает разные механизмы действия кортизола, направленные на накопление атерогенных фракций, как у индийских

студентов, или их утилизацию, как у местных студентов.

Средние показатели уровня глюкозы в крови у всех студентов находились в пределах физиологической нормы (табл. 5).

Таблица 5

Table 5

Средние показатели уровня глюкозы в крови иностранных
и местных студентов ($M \pm m$), ммоль/л

Average blood glucose levels in foreign and local students ($M \pm m$), mmol/l

Индийские студенты Indian students		Местные студенты Local students		Уровень значимости различий Significance level (p)			
Юноши Young men (n=30) 1	Девушки Young women (n=30) 2	Юноши Young men (n=30) 3	Девушки Young women (n=30) 4	1-2	1-3	2-4	3-4
1,90±0,40	1,76±0,74	1,64±0,42	1,62±0,66	0,470	0,021	0,140	0,920

Не выявлены корреляционные связи в парах «ln(кортизол-8) – глюкоза» и «ln(кортизол-18) – глюкоза», но установлена положительная корреляционная связь в паре «ln(кор-

тизол-23) – глюкоза» у индийских студентов (как у юношей, так и у девушек) и ее отсутствие у местных студентов (табл. 6).

Таблица 6

Table 6

Корреляционные связи кортизола и глюкозы у индийских и местных студентов

Correlation between cortisol and glucose in Indian and local students

Пары Pairs	Индийские студенты Indian students		Местные студенты Local students		Индийские студенты Indian students (n=60)	Местные студенты Local students (n=60)
	Юноши Young men (n=30)	Девушки Young women (n=30)	Юноши Young men (n=30)	Девушки Young women (n=30)		
ln(кортизол-8) – глюкоза ln(cortisol-8) – glucose	+0,24	-0,04	+0,07	+0,29	+0,23 (p>0,100)	+0,29
ln(кортизол-18) – глюкоза ln(cortisol-18) – glucose	+0,09	-0,22	+0,13	-0,24	-0,06	+0,28
ln(кортизол-23) – глюкоза ln(cortisol-23) – glucose	+0,48 (p=0,028)	+0,42 (p=0,050)	+0,17	+0,29	+0,40 (p=0,033)	+0,10 (p>0,100)
Реактивность дневного кортизола – глюкоза Daytime cortisol reactivity – glucose	+0,53 (p=0,004)	-0,49 (p=0,006)	+0,40 (p=0,042)	-0,47 (p=0,024)	+0,20	-0,25
Масса дневного кортизола – глюкоза Daily cortisol level – glucose	+0,23	-0,48 (p=0,006)	+0,17	-0,90 (p=0,000)	-0,40 (p=0,033)	+0,58 (p=0,000)

Эффекты реактивности и массы кортизола были разнонаправленными в зависимости от пола в обеих этнических группах: у девушек наблюдалась отрицательная корреляционная связь, у юношей – положительная. Приведенные данные свидетельствуют о двух регуляторных процессах углеводного обмена гормонами коры надпочечников: через активацию печеночных ферментов глюконеогенеза и ингибирование секреции инсулина [13] (положительная корреляционная связь преимущественно у 60,0 % юношей); опосредованный эффект, через изменение концентрации нейропептида Y в аркуатном ядре гипоталамуса, являющегося ключевым регулятором гипоталамо-гипофизарной адреналовой системы, в результате изменения действия которого повышается инсулин в крови и стимулируется утилизация глюкозы как энергетического субстрата инсулин-зависимыми тканями в физиологических дозах кортизола (отрицательная корреляционная связь у 50,4 % девушек) [14].

Заключение. Изучение хроноструктурных особенностей регуляции липидного и углеводного обменов кортизолом в физиологических дозах, происходящих в организме иностранных и местных студентов на начальном этапе обучения в вузах Кыргызстана, позволило выявить у них различные адаптивные стратегии регуляторных механизмов. Нами установлено:

1) в обеих этнических группах наиболее выраженным является хроноэффект кортизола-18 на липидный профиль плазмы крови;

2) у индийских студентов все хроноэффекты кортизола направлены на накопление атерогенных фракций липидов для предстоящего перехода организма на энергоносители липидного ряда и усиление пластических процессов;

3) у индийских студентов на момент исследования эффекты коры надпочечников были выражены ярче, чем у местных студентов, о чем свидетельствовали показатели высокой реактивности, в 2–3 раза превышающие показатели у местных студентов, что можно рассматривать в качестве реактивной адаптационной перестройки липидной системы студентов в новых условиях проживания;

4) у местных студентов хроноэффекты кортизола направлены на утилизацию атерогенных фракций липидов;

5) наибольшее влияние на углеводный обмен оказывает суточная масса кортизола и скорость изменения его концентрации в плазме, под влиянием которых у девушек наблюдается стимулирование утилизации глюкозы, а у юношей – продукция глюкозы как энергетического субстрата;

6) наблюдаемые процессы накопления и утилизации атерогенных фракций у индийских и местных студентов сопровождаются активацией коры надпочечников и уменьшением активности β -клеток поджелудочной железы, переключением основного метаболизма на энергоносители липидного ряда, что также сопровождается усилением пластических процессов, связанных, по всей видимости, со сменной фотопериода (осенний период) [15].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды. Вестник РАМН. 2014; 9-10: 102–109.
2. Селятицкая В.Г. Глюкокортикоидные гормоны: от процессов адаптации к экологическим факторам Севера до метаболических нарушений при диабете. Бюллетень СО РАМН. 2012; 32 (1): 13–19.
3. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М.: Наука; 1986. 244.
4. Wu A.N.B. Tietz Clinical guide to laboratory tests. 4-th ed. USA: W.B. Saunders Company; 2006. 1856.
5. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3: 5–22.
6. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика. М.; 2010. 976.
7. McDonough A.K., Curtis J.R., Saag K.G. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. Current Opinion in Rheumatol. 2008; 20 (2): 131–137. URL: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282f51031> (дата обращения: 3.03.2021).

8. Donahue R.P., Orchard T.J., Kulleer L.H., Drash A.L. Lipids and lipoproteins in young adult population. *American Journal of Epidemiol.* 1985; 240: 458–467.
9. Atger V., Leclerc T., Cambillau M., Guillemain R., Marti C., Moatti N., Girard A. Elevated high density lipoprotein concentrations in heart transplant recipients are related to impaired plasma cholesterol ester transfer and hepatic lipase activity. *Atherosclerosis.* 1993; 103 (1): 29–41. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150\(93\)90037](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150(93)90037) (дата обращения: 3.03.2021).
10. Федина Р.Г., Пустовертова М.Г., Усова А.В., Маринкин И.О., Пахомова Ю.В. Влияние фаз менструального цикла на состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у практически здоровых женщин города Новосибирска. *Медицина и образование в Сибири (сетевое науч. издание НГМУ).* 2011; 6. URL: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=557> (дата обращения: 3.03.2021).
11. Chrousos G.P. Interactions between the hepatolamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Annals of Internal Medicine.* 1998; 129: 229–240.
12. Brindley D.N., Salter A.M. Hormonal regulation of the hepatic low density lipoprotein receptor and the catabolism of the low density lipoproteins: Relationship with the secretion of very low density lipoproteins. *Progress Lipid Research.* 1991; 30: 349–360.
13. Kamba A., Daimon M., Murakami H., Otaka H., Matsuki K., Sato E., Tanabe J., Takayasu S., Matsuhashi Y., Yanagimachi M., Terui K., Kageyama K., Tokuda I., Takahashi I., Nakaii S. Association between Higher Serum Cortisol Levels and decreased Insulin Secretion in a General Population. *PLoS One.* 2016; 11. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0166077> (дата обращения: 3.03.2021).
14. Cusin I., Rouru J., Rohner-Jeanrenaud F. Intracerebroventricular glucocorticoid infusion in normal rats: induction of parasympathetic-mediated obesity and insulin resistance. *Obesity Research.* 2001; 7 (7): 401–406.
15. Бичкаева Ф.А., Бойко Е.Р. Физиологические особенности липидного, углеводного и белкового обменов у жителей южных районов Архангельской области. *Экология человека.* 2006; 3: 29–35.

Поступила в редакцию 31.03.2021; принята 18.05.2021.

Авторский коллектив

Чонкоева Айгуль Асанбековна – кандидат биологических наук, и.о. доцента кафедры базисных дисциплин, Международная высшая школа медицины. 720054, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Интергельпо, 1Ф; e-mail: aigul972@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7760-2785>.

Мухамедова Ирина Петровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры базисных дисциплин, Международная высшая школа медицины. 720054, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Интергельпо, 1Ф; e-mail: darim108@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9131-3536>.

Образец цитирования

Чонкоева А.А., Мухамедова И.П. Хроноэффекты дневного ритма кортизола на липидный и углеводный обмены у индийских и местных студентов I курса медицинских вузов Кыргызстана. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2021; 2: 136–146. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-136-146.

CHRONOEFFECT OF THE DIURNAL CORTISOL RHYTHM ON LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN INDIAN AND LOCAL FIRST-YEAR STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITIES IN KYRGYZSTAN

A.A. Chonkoeva, I.P. Mukhamedova

International Higher School of Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic

Foreign students studying in Kyrgyzstan mainly come from Southeast Asia, and they have to adapt to living conditions in a new climatic (geographic), socio-cultural, and educational environment that is different from the previous one. Therefore, it is challenging to study the chronostructural characteristics of the hormonal regulation of lipid and carbohydrate metabolism in students, as these characteristics are main part of the metabolic balance.

The aim of the study is to determine chronostructural characteristics of lipid and carbohydrate metabolism regulation by adrenal cortex hormones in foreign and local 1st-year university students in Kyrgyzstan.

Materials and Methods. The study enrolled 120 students. The average age of Indian students (30 young women and 30 young men) was 19.45 ± 0.24 years; the average age of local students (30 young women and 30 young men) was 18.50 ± 0.25 years. The authors analyzed correlation of daily cortisol rhythm with lipoproteins and blood serum glucose indicators.

Results. The chronoeffects of evening cortisol (6 p.m.) and daily cortisol level influenced lipid blood fractions in students in both ethnic groups, however, with the opposite effect. In Indian students, cortisol chronoeffect was mainly resulted in accumulation of atherogenic fractions, while in local students – in utilization of such fractions. These opposite processes can be regarded as different phases of the same adaptive energy supply reorganization, when the body starts consuming energy from fatty acids, and activates cholesterol-dependent plastic processes with the photoperiod (autumn-winter) changes. The greatest influence on carbohydrate metabolism was exerted by the daily cortisol level and reactivity, i.e. the rate of change in its plasma concentration. As an additional energy substrate, the young women demonstrated stimulated glucose disposal and young men demonstrated glucose production. The reactivity of the diurnal cortisol rhythm was statistically significantly higher in foreign students, which indicates a reactive adaptive restructuring of regulatory mechanisms.

Keywords: students, lipoproteins, adaptation, cortisol, circadian rhythm.

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

References

1. Kubasov R.V. Gormonal'nye izmeneniya v otvet na ekstremal'nye faktory vneshney sredy [Hormonal changes connected with extreme environmental factors]. *Vestnik RAMN*. 2014; 9-10: 102–109 (in Russian).
2. Selyatitskaya V.G. Glyukokortikoidnye gormony: ot protsessov adaptatsii k ekologicheskim faktoram Severa do metabolicheskikh narusheniy pri diabete [Glucocorticoid hormones: From adaptation processes to environmental factors of the North to metabolic disorders in diabetes]. *Byulleten' SO RAMN*. 2012; 32 (1): 13–19 (in Russian).
3. Stepanova S.I. *Bioritmologicheskie aspekty problemy adaptatsii* [Biorhythmological aspects of adaptation problem]. Moscow: Nauka; 1986. 244 (in Russian).
4. Wu A.N.B. *Tietz Clinical guide to laboratory tests*. 4-th ed. USA: W.B. Saunders Company; 2006. 1856.
5. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza [Diagnostics and remodelling of lipid metabolism disorders aimed at atherosclerosis prevention and treatment]. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2017; 3: 5–22 (in Russian).
6. Kishkun A.A. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics]. Moscow; 2010. 976 (in Russian).
7. McDonough A.K., Curtis J.R., Saag K.G. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Current Opinion in Rheumatol*. 2008; 20 (2): 131–137. Available at: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282f51031> (accessed: March 3, 2021).
8. Donahue R.P., Orchard T.J., Kulleer L.H., Drash A.L. Lipids and lipoproteins in young adult population. *American Journal of Epidemiol*. 1985; 240: 458–467.
9. Atger V., Leclerc T., Cambillau M., Guillemain R., Marti C., Moatti N., Girard A. Elevated high density lipoprotein concentrations in heart transplant recipients are related to impaired plasma cholesterol ester transfer and hepatic lipase activity. *Atherosclerosis*. 1993; 103 (1): 29–41. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150\(93\)90037](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150(93)90037) (accessed: March 3, 2021).
10. Fedina R.G., Pustovertova M.G., Usova A.V., Marinkin I.O., Pakhomova Yu.V. Vliyanie faz menstrual'nogo tsikla na sostoyanie gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovoy sistemy u prakticheski zdorovykh zhenshchin goroda Novosibirska [Influence of the menstrual cycle phases on hypothalamic-pituitary-adrenal system in practically healthy women in Novosibirsk]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri (setevoe nauch. izdanie NGMU)*. 2011; 6. Available at: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=557> (accessed: March 3, 2021).
11. Chrousos G.P. Interactions between the hepatolamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Annals of Internal Medicine*. 1998; 129: 229–240.
12. Brindley D.N., Salter A.M. Hormonal regulation of the hepatic low density lipoprotein receptor and the catabolism of the low density lipoproteins: Relationship with the secretion of very low density lipoproteins. *Progress Lipid Research*. 1991; 30: 349–360.

13. Kamba A., Daimon M., Murakami H., Otaka H., Matsuki K., Sato E., Tanabe J., Takayasu S., Matsuhashi Y., Yanagimachi M., Terui K., Kageyama K., Tokuda I., Takahashi I., Nakaii S. Association between Higher Serum Cortisol Levels and decreased Insulin Secretion in a General Population. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0166077. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0166077> (accessed: March 3, 2021).
14. Cusin I., Rouru J., Rohner-Jeanrenaud F. Intracerebroventricular glucocorticoid infusion in normal rats: induction of parasympathetic-mediated obesity and insulin resistance. *Obesity Research*. 2001; 7 (7): 401–406.
15. Bichkaeva F.A., Boyko E.R. Fiziologicheskie osobennosti lipidnogo, uglevodnogo i belkovogo obmenov u zhitel'ev yuzhnykh rayonov Arkhangel'skoy oblasti [Physiological characteristics of lipid, carbohydrate and protein metabolism in residents of the southern districts of Arkhangelsk region]. *Ekologiya cheloveka*. 2006; 3: 29–35 (in Russian).

Received 31 March 2021; accepted 18 May 2021.

Information about the authors

Chonkoeva Aygul' Asanbekovna, Candidate of Sciences (Biology), vice Associate Professor, Chair of Basic Disciplines, International Higher School of Medicine. 720054, Kyrgyzstan, Bishkek, Intergel'po St., 1F; e-mail: aigul972@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7760-2785>.

Mukhamedova Irina Petrovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Basic Disciplines, International Higher School of Medicine. 720054, Kyrgyzstan, Bishkek, Intergel'po St., 1F; e-mail: darim108@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9131-3536>.

For citation

Chonkoeva A.A., Mukhamedova I.P. Khronoeffekty dnevnoy ritma kortizola na lipidnyy i uglevodnyy obmeny u indiytskikh i mestnykh studentov I kursa meditsinskikh vuzov Kyrgyzstana [Chronoeffect of the diurnal cortisol rhythm on lipid and carbohydrate metabolism in Indian and local first-year students of medical universities in Kyrgyzstan]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 2: 136–146. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-136-146 (in Russian).

УДК 576.367+577.29

DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-147-156

АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТОКСИНОВ ПАУКОВ

Е.В. Юрова, Е.А. Белобородов, Е.Д. Газинцева, Д.Е. Сугак, Е.В. Расторгуева

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

Пептидные токсины членистоногих, богатые дисульфидными связями, являются одним из потенциальных источников биоактивных веществ. За счет своей структуры токсины обладают повышенной стабильностью и способны связываться с ионными каналами, блокируя их или изменяя механизм стробирования. Ряд токсинов пауков способен связываться с кальциевыми каналами разных типов. Ионы кальция в свою очередь играют важную роль во многих процессах в клетке, одним из которых является апоптоз.

Цель работы – исследовать влияние ряда токсинов – блокаторов ионных каналов паукообразных – на внутриклеточные процессы, связанные с индукцией апоптоза в клетках млекопитающих.

Материалы и методы. В исследовании использовались токсины ω -hexatoxin-Hv1a, ω -theraphotoxin-Nn12a, которые являются ингибиторами кальциевых каналов L- и P/Q-типов соответственно. Индукция апоптоза проводилась с использованием пептида AC-1001H3. Изучалось влияние токсинов на уровень апоптоза, оксидативного стресса и митохондриального потенциала в клетках линии СНО-К1 с использованием методов флуоресцентной микроскопии.

Результаты. Было установлено, что инкубация клеток с токсинами в концентрации 10 нМ и индуктором апоптоза AC-1001H3 приводила к росту внутриклеточной концентрации активных форм кислорода, что должно индуцировать апоптотические механизмы, однако эффект был противоположным. Кроме того, происходило повышение уровня митохондриального потенциала. Несмотря на это использованные токсины блокировали апоптоз, вызванный AC-1001H3, и снижали уровень естественного апоптоза в культуре клеток СНО-К1.

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало антиапоптотический эффект ряда пептидных токсинов членистоногих. Изученные токсины могут найти применение при лечении патологии, связанной с активацией апоптотических механизмов.

Ключевые слова: апоптоз, токсин паука, пептид.

Введение. В последнее время большой интерес вызывают лекарственные препараты на основе пептидов, полученных из природных источников. Пептиды – это универсальные биорегуляторы, которые контролируют большинство биохимических процессов в организме. Они имеют ряд преимуществ перед низкомолекулярными лекарственными средствами: обладают высоким сродством к целевым участкам, большей эффективностью, селективностью и специфичностью [1–4]. Пептидные токсины членистоногих и головоногих являются одним из потенциальных источников ранее неизвестных терапевтических средств [1].

Большинство токсинов членистоногих имеет уникальную структуру и характеризуется наличием как минимум трех дисульфидных мостиков, которые образуют цистиновый узел, придающий токсинам устойчивость к ферментативной деградации, экстремальным значениям рН и перепадам температуры [5, 6].

Подобные пептиды получили название кноттинов. Кноттины членистоногих, как правило, реализуют свой токсический эффект через блокирование проводимости различных типов ионных каналов на плазматической мембране клеток, в частности Na^+ , K^+ и Ca^{2+} , что приводит к нарушению проводимости нервных и мышечных тканей [6, 7].

Особый интерес представляют кальциевые потенциалзависимые ионные каналы, которые разделяются на несколько типов: L-тип (высокопороговые кальциевые каналы (активируются при высоких значениях мембранного потенциала), чувствительные к антагонистам кальция), P-, Q- и N-типы (высокопороговые кальциевые каналы, нечувствительные к антагонистам), R-тип (промежуточный порог активации) и T-тип (низкопороговые кальциевые каналы) [8]. Из многочисленных исследований известно, что ионы Ca^{2+} являются вторичными мессенджерами во многих про-

цессах в клетке, включающих сокращение, секрецию, метаболизм, экспрессию генов [9–11]. Одним из важных процессов, в которых ключевую роль играют ионы кальция, является апоптоз. Перегрузка цитоплазмы ионами кальция способствует индукции апоптоза.

Активация апоптоза наблюдается при ряде патологических состояний. Например, при атопическом дерматите одним из основных механизмов в развитии патологии является апоптоз кератиноцитов [12], а при инфаркте миокарда и инсульте гибель клеток происходит как в результате некроза, так и в результате апоптоза [13]. Таким образом, некоторые токсины членистоногих, являющиеся ингибиторами Ca^{2+} -ионных каналов, потенциально могут блокировать апоптоз и использоваться в качестве терапевтических средств для лечения патологии, вызванной активацией апоптотических процессов.

Цель исследования. Изучить влияние токсинов ω -hexatoxin-Hv1a (*Hadronyche versuta*) и ω -theraphotoxin-Hhn2a (*Haplopelma hainanum*), блокирующих кальциевые ионные каналы, на внутриклеточные процессы, связанные с индукцией апоптоза в клетках млекопитающих.

Материалы и методы. В экспериментах использовались следующие пептиды:

1) AC-1001H3 [16] в качестве индуктора апоптоза; 2) ω -hexatoxin-Hv1a – токсин из группы гексатоксинов паука *Hadronyche versuta* [14], молекулярная мишень – потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа; 3) ω -theraphotoxin-Hhn2a – токсин из группы терафотоксинов паука *Haplopelma hainanum* [15], молекулярная мишень – потенциалзависимые кальциевые каналы P- и Q-типов.

Токсины синтезировались на автоматическом пептидном синтезаторе ResPer SL (Intavis, Германия) на основе твердофазного синтеза с использованием защитной Fmoc-группы на смоле TentaGel в соответствии со стандартным протоколом производителя. После синтеза пептиды отщеплялись от смолы коктейлем: TFA (95 %), TIPS (5 %) для Cys-богатых токсинов и TFA (92,5 %), TIPS (5 %) и деионизированная вода (2,5 %) для AC-1001H3. Далее пептиды осаждались холодным МТВЕ и высушивались.

Очистка и анализ последовательностей производился методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе NGC Quest™ 10 Chromatography System (Bio-Rad, США). Анализ проводился с использованием колонки Agilent PL-SAX 4,6×150 мм, 1000 Å, 10 мМ. Длина волны – 280 нм. Элюирование градиентное, элюент А – деионизированная вода с добавлением 20 мМ Трис-НСl; элюент Б – деионизированная вода с добавлением 20 мМ Трис-НСl и 1 М NaCl. Протокол градиентного элюирования: 2,95 мл – 0 % Б; 10 мл – 0–50 % Б; 3,5 мл – 100 % Б. Масс-спектрометрический анализ производился на программно-аппаратном комплексе MALDI-TOF MS серии FLEX (Bruker Daltonics, Германия).

Исследования проводились на клетках китайского хомячка линии CHO-K1 (Российская коллекция клеточных культур позвоночных, Россия). Клеточная линия содержалась в среде DMEM/F12 (Панэко, Россия) с добавлением 10 % FBS (PAA Laboratories GmbH, Австрия) и гентамицина в конечной концентрации 50 мкг/мл при 37 °С и 5 % CO_2 в CO_2 -инкубаторе MCO-5AC (Sanyo, Япония).

За 24 ч до эксперимента были произведены пассажи в 48-луночные планшеты для достижения экспоненциальной фазы роста. На каждом этапе эксперимента клетки были разделены на 6 групп по три повтора: 1-я группа – контрольная; 2-я группа обрабатывалась 0,35 мМ пептида AC-1001H3; 3-я и 4-я группы инкубировались совместно с AC-1001H3 и 10 нМ каждого токсина; 5-я и 6-я группы обрабатывались только 10 нМ каждого токсина.

Параметры фиксировались через определенный промежуток времени: для апоптоза – 18 ч, для оксидативного стресса, митохондриального потенциала – 3 ч. Далее клетки инкубировались 20 мин при 37 °С с флуоресцентными красителями: апоптоз – YO-Pro 1 (10 мкМ) [17], митохондриальный потенциал – TMRE (50 нМ) [18]. Оксидативный стресс фиксировался с помощью DCFH-DA (10 мкМ) в процессе 20-минутной инкубации в PBS при 37 °С в темноте с последующим отмыванием свежим PBS и в процессе инкубации в течение 10 мин в холодном PBS при +4 °С в темноте [18]. Затем производился анализ с помощью флуоресцентного микроскопа.

В каждом эксперименте анализировалась флуоресценция более 300 клеток. Все изображения были получены с помощью оптической системы, состоящей из Ti-S microscope Nikon, камеры DS-Qi1MC, объектива Nikon S Plan Fluor ELWD 20×0,45, соответствующего фильтра и ПК с пакетом NIS elements 4.0. Количественный анализ изображений выполнялся с помощью программного обеспечения Image J. Скорректированная общая флуоресценция клеток (ОФК) = интегрированная плотность - (площадь выбранной клетки × средняя флуоресценция фоновых показаний) [19].

Каждый эксперимент был выполнен в трех повторах, результаты выражены как $M \pm SD$. Данные об апоптозе, уровнях оксидативного стресса и митохондриального потенциала обрабатывались с использованием дву-

стороннего теста ANOVA с дополнительным тестом Даннета. Различия считались статистически значимыми, если $p < 0,05$.

Результаты. На рис. 1 показано изменение уровня апоптоза в клеточной линии CHO-K1 при действии одиночного проапоптотического пептида AC-1001 H3, одиночных токсинов, ω -hexatoxin-Hv1a (блокатор Ca-каналов L-типа) и ω -theraphotoxin-Hhn2a (блокатор Ca-каналов P- и Q-типов) и при совместном действии проапоптотического пептида и токсинов через 18 ч инкубации. Уровень апоптоза под действием одиночного пептида AC-1001 H3 возрастает по сравнению с контрольной группой, но при совместной инкубации этого пептида с токсинами уровень апоптоза снижается. Под действием одиночных токсинов уровень апоптоза статистически не отличим от контроля.

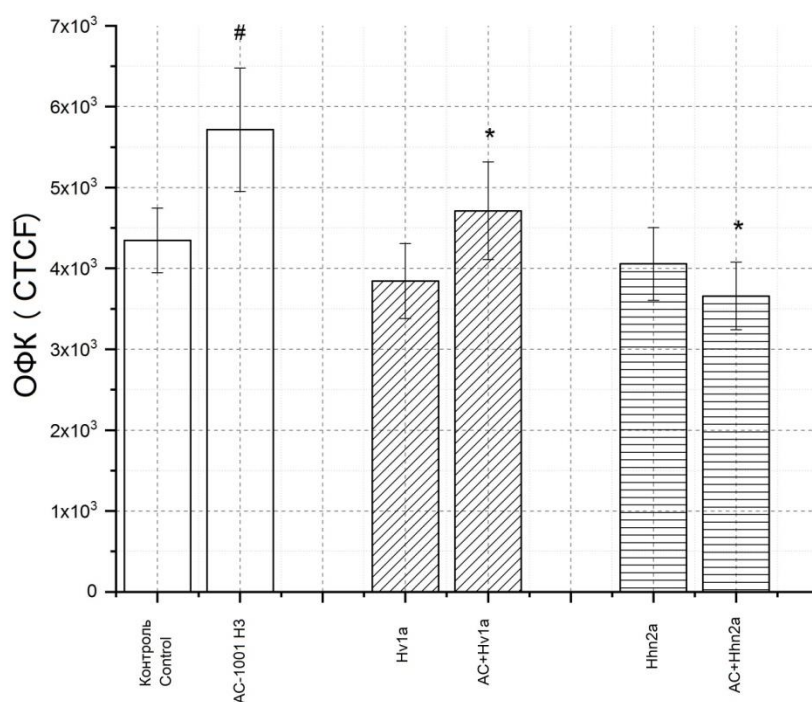


Рис. 1. Влияние проапоптотического пептида AC-1001 H3 в одиночной (0,35 мМ) и совместной инкубации с токсинами (10 нМ) на уровень апоптоза в клеточной линии CHO-K1 через 18 ч: * – достоверное отличие по сравнению с группой с одиночным проапоптотическим пептидом, # – достоверное отличие по сравнению с контрольной группой. Далее обозначения те же

Fig. 1. Effect of the proapoptotic AC-1001 H3 peptide (0.35 mM) and toxins (10 nM) on the apoptosis level in CHO-K1 cells (18 hours after separate or co-intubation): * – difference is significant in comparison with the group treated only with the proapoptotic peptide, # – difference is significant in comparison with the control group. Further, the designations are the same

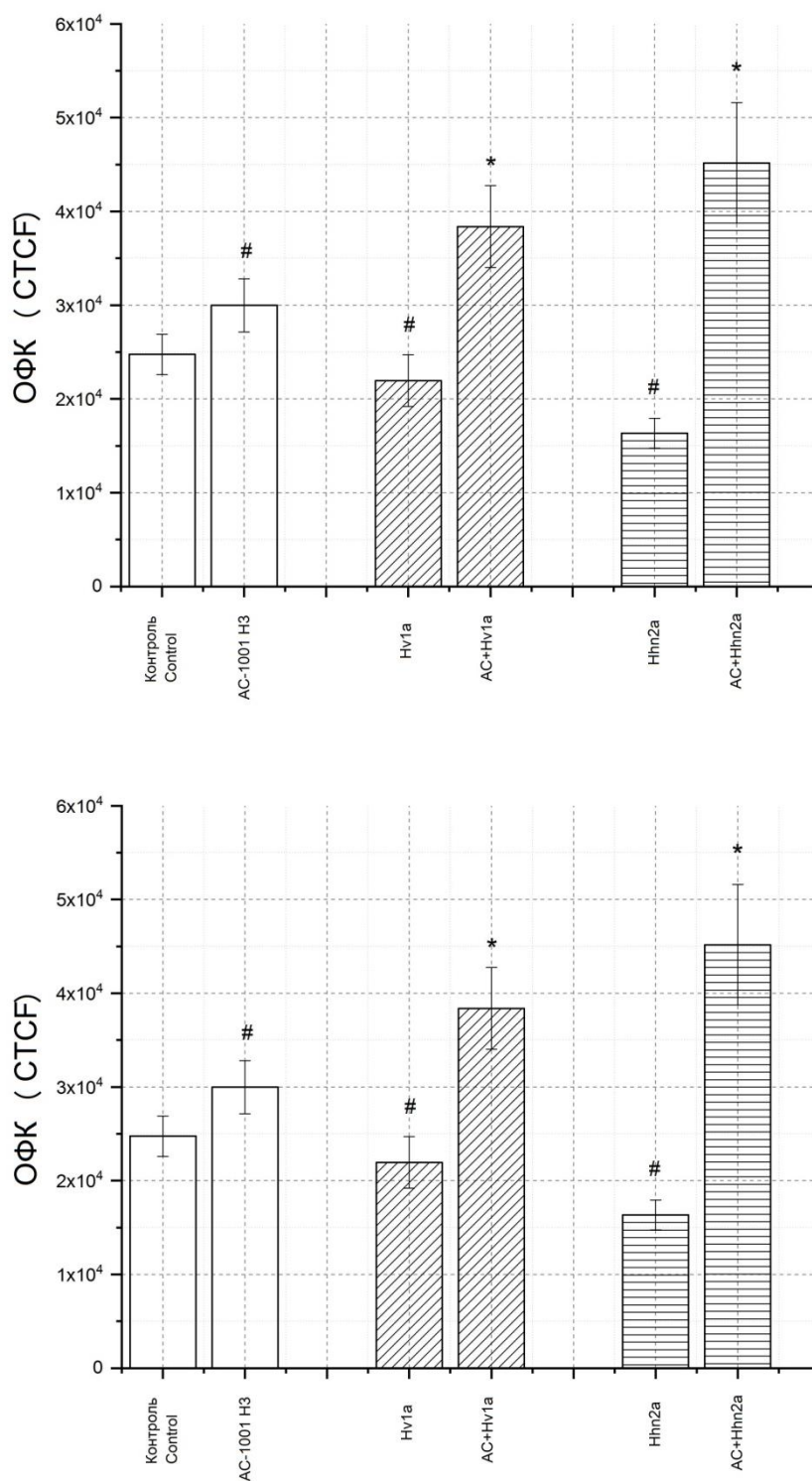


Рис. 2. Влияние проапоптотического пептида AC-1001 H3 в одиночной (0,35 мМ) и совместной инкубации с токсинами (10 нМ) на концентрацию активных форм кислорода в клеточной линии CHO-K1 через 3 ч

Fig. 2. Effect of the proapoptotic AC-1001 H3 peptide (0.35 mM) and toxins (10 nM) on the ROI level in CHO-K1 cells (3 hours after separate or co-intubation)

Рис. 2 демонстрирует изменение уровня внутриклеточного оксидативного стресса при действии проапоптотического пептида AC-1001 НЗ и токсинов ω -hexatoxin-Hv1a и ω -theraphotoxin-Hhn2a при одиночном и совместном действии после 3 ч инкубации. При воздействии проапоптотического пептида

происходит увеличение концентрации АФК по сравнению с контрольной группой, то же происходит и при совместной инкубации с токсинами. При одиночной инкубации с обоими токсинами показатель концентрации, наоборот, опускается ниже контрольного уровня.

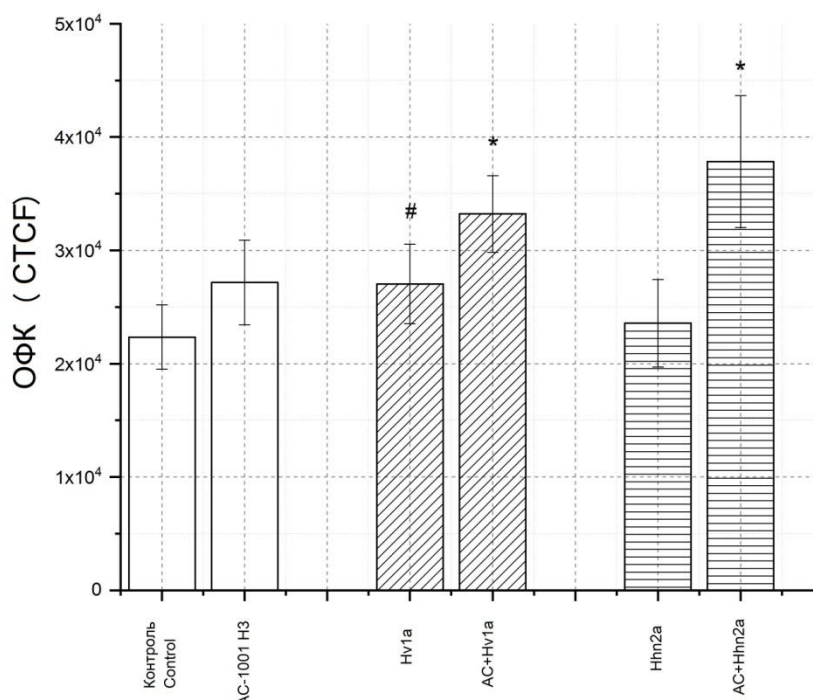


Рис. 3. Влияние проапоптотического пептида AC-1001 НЗ в одиночной (0,35 мМ) и совместной инкубации с токсинами (10 нМ) на уровень митохондриального потенциала в клеточной линии CHO-K1 через 3 ч

Fig. 3. Effect of the proapoptotic AC-1001 H3 peptide (0.35 mM) and toxins (10 nM) on the mitochondrial potential level in CHO-K1 cells (3 hours after separate or co-intubation)

На рис. 3 представлено изменение уровня митохондриального потенциала при действии проапоптотического пептида AC-1001 НЗ и токсинов ω -hexatoxin-Hv1a и ω -theraphotoxin-в при одиночном и совместном действии после 3 ч инкубации. Во всех случаях как при воздействии одного пептида AC-1001 НЗ, так и при совместной инкубации с токсинами и воздействии отдельных токсинов происходит увеличение уровня митохондриального потенциала по сравнению с контрольной группой, за исключением воздействия одиночного токсина ω -theraphotoxin-Hhn2a, где митохондриальный потенциал остается на уровне контроля.

Обсуждение. В данном исследовании изучалась возможность ингибирования апоптоза через блокирование проводимости кальциевых каналов разных типов с помощью токсинов ω -hexatoxin-Hv1a и ω -theraphotoxin-Hhn2a. Выводы делались на основании уровня апоптоза и показателей связанных с ним внутриклеточных процессов, таких как концентрация активных форм кислорода и митохондриальный потенциал, при воздействии проапоптотического пептида AC-1001 НЗ, при одновременном действии AC-1001 НЗ и токсинов и при действии одиночных токсинов. Проведённые эксперименты продемонстрировали, что ток-

сины способны блокировать апоптоз клеток линии СНО-К1, индуцируемый проапоптотическим пептидом АС-1001 НЗ (рис. 1). Изученные токсины также снижали уровень естественного апоптоза в культуре клеток СНО-К1.

В нашем исследовании апоптоз клеток вызывался пептидом АС-1001 НЗ, который способен индуцировать апоптоз по внутреннему механизму – через активацию каспазы-9 и индукцию активных форм кислорода [16]. Ранее было продемонстрировано, что в активации каспазы-9 может участвовать каспаза-12 [20], которая в свою очередь активируется при посредничестве калпаина и ионов кальция [21]. Внутренней мишенью связывания для пептида АС-1001 НЗ является бета-актин [20], который также может взаимодействовать с кальпaminaми [22]. Таким образом, модель апоптоза на основе проапоптотического пептида АС-1001 НЗ наиболее близко соответствует условиям, при которых может проявиться антиапоптотический эффект исследуемых токсинов, что и было продемонстрировано нашими экспериментами.

Механизм ингибирования апоптоза токсинами ω -hexatoxin-Hv1a и ω -theraphotoxin-Hhn2a может быть связан с блокированием высвобождения ионов кальция из эндоплазматического ретикулума и, соответственно, с предотвращением активации каспазы-9 и каспазы-12. Однако данные по влиянию токсинов на другие изученные параметры свидетельствуют, что механизмы ингибирования апоптоза могут отличаться.

Взаимосвязь ионов кальция и активных форм кислорода является двунаправленным процессом: с одной стороны, повышение уровня оксидативного стресса вызывает приток ионов кальция из внеклеточной среды и из *эндоплазматической сети*, с другой – повышение уровня Ca^{2+} активирует АФК-генерирующие ферменты и образование свободных радикалов [9]. Токсины ω -hexatoxin-Hv1a и ω -theraphotoxin-Hhn2a немного снижали или не влияли на концентрацию активных форм кислорода (рис. 2). В экспериментах, в которых эти токсины использовались совместно с проапоптотическим пептидом АС-1001 НЗ, уровень АФК был значительно выше, чем в контрольной группе и группе, где использо-

вался один АС-1001 НЗ. Интересным является тот факт, что, несмотря на достаточно большое увеличение внутриклеточной концентрации АФК в группах АС+Hv1a и АС+Hhn2a по сравнению с группой контроля и АС-1001 НЗ, уровень апоптоза оставался ниже. Обычно увеличение внутриклеточной концентрации АФК приводит к индукции апоптоза [23]. Увеличение концентрации АФК токсинами в присутствии пептида АС-1001 НЗ можно объяснить тем, что ионы Ca^{2+} , поступая в митохондрии, снижают выработку АФК комплексами I и III дыхательной цепи, соответственно, при блокировании этого процесса генерация АФК митохондриями увеличивается [24]. По нашему мнению, в стрессовых условиях эти токсины существенно препятствуют поступлению Ca^{2+} в митохондрии, что и приводит к увеличению генерации активных форм кислорода.

Уровень АФК в экспериментах со всеми токсинами коррелировал с ожидаемыми изменениями митохондриального потенциала (рис. 3). Увеличение внутриклеточной концентрации АФК сопровождается ростом митохондриального потенциала, если клетка получает сигналы выживания [25], а если в клетке запускаются патологические процессы, увеличение внутриклеточной концентрации АФК сопровождается снижением митохондриального потенциала [26]. В наших экспериментальных условиях токсины индуцировали процессы, необходимые для выживания, и поэтому увеличение внутриклеточной концентрации АФК в присутствии проапоптотического пептида АС-1001 НЗ не приводило к значительной гибели клеток.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало наличие внутриклеточных мишеней изученных токсинов, способность токсинов ω -hexatoxin-Hv1a и ω -theraphotoxin-Hhn2a препятствовать запуску программы апоптоза в присутствии проапоптотического пептида АС-1001НЗ, а также снижать естественный уровень апоптоза в клеточной культуре СНО-К1. Влияние токсинов на внутриклеточные процессы, ассоциированные с апоптозом, отличается от действия канонических противоапоптотических стимулов. Инкубация клеток с токсинами приводила к росту внутриклеточной концентрации АФК, что

должно индуцировать апоптотические механизмы, однако в нашем случае эффект был противоположным.

Изученные токсины могут найти применение в лечении патологии, связанной с акти-

вацией апоптотических механизмов, например при лечении атопического дерматита и ишемическом повреждении кардиомиоцитов и нейронов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Jolene L.L., Michael K.D.* Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg. Med. Chem.* 2018; 26: 2700–2707.
2. *Gentilucci L., Tolomelli A., Squassabia F.* Peptides and Peptidomimetics in Medicine, Surgery and Biotechnology. *Cur. Med. Chem.* 2006; 13: 2449–2466.
3. *Tesaro D., Accardo A., Diaferia C., Milano V., Guillon J., Ronga L., Rossi F.* Peptide-Based Drug-Delivery Systems in Biotechnological Applications: Recent Advances and Perspectives. *Molecules.* 2019; 24: 351.
4. *Stepensky D.* Pharmacokinetics of Toxin-Derived Peptide Drugs. *Toxins.* 2018; 10: 483.
5. *Postic G., Gracy J., Périn Ch., Chiche L., Gelly J.* KNOTTIN: the database of inhibitor cystine knot scaffold after 10 years, toward a systematic structure modeling. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46: D454–D458.
6. *Saez N.J.* Spider-Venom Peptides as Therapeutics. *Toxins.* 2010; 2: 2851–2871.
7. *Lahiani A., Yavin E., Lazarovici P.* The Molecular Basis of Toxins' Interactions with Intracellular Signaling via Discrete Portals. *Toxins.* 2017; 9: 107.
8. *Kondratskiy A., Kondratska K., Skryma R., Prevarskaya N.* Ion channels in the regulation of apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2015; 1848: 2532–2546.
9. *Görlach A., Bertram K., Hudcova S., Krizanova O.* Calcium and ROS: A mutual interplay. *Redox Biology.* 2015; 6: 260–271.
10. *Kramer I.M.* Intracellular Calcium. In: *Signal Transduction.* 3rd ed. Elsevier Inc.; 2015: 381–439.
11. *Pinto M.C.X.* Calcium signaling and cell proliferation. *Cell. Signal.* 2015; 27: 2139–2149.
12. *Trautmann A., Akdis M., Blaser K., Akdis A.* Role of dysregulated apoptosis in atopic dermatitis. *Apoptosis.* 2000; 5: 425–429.
13. *Krijnen P.A.J., Nijmeijer R., Meijer C.J.L.M., Visser C.A., Hack C.E., Niessen H.W.M.* Apoptosis in myocardial ischaemia and infarction. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 801–811.
14. *Chong Y., Hayes J., Sollod B., Wen S., Wilson D., Hains P., Hodgson W., Broady K., King G., Nicholson N.* The ω -atracotoxins: Selective blockers of insect M-LVA and HVA calcium channels. *Biochem. Pharmacol.* 2007; 74: 623–638.
15. *Tang X., Zhang Y., Hu W., Xu D., Tao H., Yang X., Li Y., Jiang L., Liang S.* Molecular Diversification of Peptide Toxins from the Tarantula *Haplopelma hainanum* (*Ornithoctonus hainana*) Venom Based on Transcriptomic, Peptidomic, and Genomic Analyses. *J. Proteome Res.* 2010; 9: 2550–2564.
16. *Rabaç A.N., Arruda D.C., Figueiredo C.R., Massaoka M.H., Farias C.F., Tada D.B., Maia V.C., Silva P.I., Girola N., Real F., Mortara R.A., Polonelli L., Travassos L.R.* AC-1001 H3 CDR peptide induces apoptosis and signs of autophagy in vitro and exhibits antimetastatic activity in a syngeneic melanoma model. *FEBS Open Bio.* 2016; 6: 885–901.
17. *Bolaños J.M.G., Morán A.M., Balao da Silva C.M., Rodríguez A.M., Dávila M.P., Aparicio I.M., Tapiá J.A., Ferrusola C.O., Peña F.J.* Autophagy and Apoptosis Have a Role in the Survival or Death of Stallion Spermatozoa during Conservation in Refrigeration. *PLoS ONE.* 2012; 7: e30688.
18. *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. *Laser Med. Sci.* 2016; 31: 405–413.
19. *Khokhlova A., Zolotovskii I., Pogodina E., Saenko Y., Stoliarov D., Vorsina S., Fotiadi A., Liamina D., Sokolovski S., Rafailov E.* Effects of high and low level 1265 nm laser irradiation on HCT116 cancer cells. *Proceedings of the SPIE.* 2019; 10861.
20. *Rao R.V., Castro-Obregon S., Frankowski H., Schuler M., Stoka V., Rio G., Bredesen D., Ellerby H.M.* Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. An Apaf-1-independent intrinsic pathway. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 21836–21842.

21. Xu C., Bailly-Maitre B., Reed J.C. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 2656–2664.
22. Potter D. A., Tirnauer J.S., Janssen R., Croall D.E., Hughes C.N., Fiacco K.A., Mier J.W., Maki M., Herman I.M. Calpain regulates actin remodeling during cell spreading. *J. Cell Biol.* 1998; 141: 647–662.
23. Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell. Res.* 2016; 1863: 2977–2992.
24. Brookes P. S., Yoon Y., Robotham J. L., Anders M. W., Sheu S.-S. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2004; 287: C817–833.
25. Starkov A.A., Fiskum G. Regulation of brain mitochondrial H₂O₂ production by membrane potential and NAD(P)H redox state. *J. Neurochem.* 2003; 86: 1101–1107.
26. Kim I., Rodriguez-Enriquez S., Lemasters J.J. Selective degradation of mitochondria by mitophagy. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007; 462: 245–253.

Поступила в редакцию 19.03.2021; принята 19.05.2021.

Авторский коллектив

Юрова Елена Валерьевна – аспирант, младший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

Белобородов Евгений Алексеевич – аспирант, младший научный сотрудник 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>.

Тазинцева Елизавета Дмитриевна – младший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tazintsevaed-ulsu@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2320-0043>.

Сугак Дмитрий Евгеньевич – инженер-исследователь НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

Расторгуева Евгения Владимировна – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

Образец цитирования

Юрова Е.В., Белобородов Е.А., Тазинцева Е.Д., Сугак Д.Е., Расторгуева Е.В. Антиапоптотические свойства токсинов пауков. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 2: 147–156. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-147-156.

ANTIAPOPTOTIC POTENTIAL OF SPIDER TOXINS

E.V. Yurova, E.A. Beloborodov, E.D. Tazintseva, D.E. Sugak, E.V. Rastorgueva

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Arthropod peptide toxins rich in disulfide bonds are one of the potential sources of bioactive substances. Due to their structure, toxins have increased stability and are able to bind to ion channels, blocking them or changing the gating mechanism. Some spider toxins bind to different types of calcium channels. Calcium ions, in turn, play an important role in many cellular processes, namely, apoptosis.

The aim of this paper is to investigate the effect of a number of toxins – arachnid ion-channel blockers in – on intracellular processes associated with the induction of apoptosis in mammalian cells.

Materials and Methods. Toxins ω -hexatoxin-Hv1a, ω -theraphotoxin-Hhn2a were used in the study, as they are inhibitors of L- and P/Q-type calcium channels, respectively. Apoptosis was induced using the

AC-1001H3 peptide. The authors used fluorescence microscopy to study the effect of toxins on the apoptosis level, oxidative stress, and mitochondrial potential in CHO-K1 cells.

Results. The authors observed that incubation of cells with toxins (10 nM) and AC-1001H3 peptide led to increased ROI intracellular concentration, which should have induced apoptotic mechanisms. However, the effect was the opposite. In addition, there was an increase in the mitochondrial potential level. Despite this, the used toxins blocked apoptosis caused by AC-1001H3 and reduced the natural apoptosis level in the CHO-K1 cells.

Conclusion. The study demonstrated the antiapoptotic effect of some arthropod peptide toxins. The studied toxins can be used in the treatment of pathologies associated with the activation of apoptotic mechanisms.

Keywords: apoptosis, spider toxin, peptide.

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

References

1. Jolene L.L., Michael K.D. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg. Med. Chem.* 2018; 26: 2700–2707.
2. Gentilucci L., Tolomelli A., Squassabia F. Peptides and Peptidomimetics in Medicine, Surgery and Biotechnology. *Cur. Med. Chem.* 2006; 13: 2449–2466.
3. Tesauro D., Accardo A., Diaferia C., Milano V., Guillon J., Ronga L., Rossi F. Peptide-Based Drug-Delivery Systems in Biotechnological Applications: Recent Advances and Perspectives. *Molecules.* 2019; 24: 351.
4. Stepensky D. Pharmacokinetics of Toxin-Derived Peptide Drugs. *Toxins.* 2018; 10: 483.
5. Postic G., Gracy J., Périn Ch., Chiche L., Gelly J. KNOTTIN: the database of inhibitor cystine knot scaffold after 10 years, toward a systematic structure modeling. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46: D454–D458.
6. Saez N.J. Spider-Venom Peptides as Therapeutics. *Toxins.* 2010; 2: 2851–2871.
7. Lahiani A., Yavin E., Lazarovici P. The Molecular Basis of Toxins' Interactions with Intracellular Signaling via Discrete Portals. *Toxins.* 2017; 9: 107.
8. Kondratskyi A., Kondratska K., Skryma R., Prevarskaya N. Ion channels in the regulation of apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2015; 1848: 2532–2546.
9. Görlach A., Bertram K., Hudecova S., Krizanova O. Calcium and ROS: A mutual interplay. *Redox Biology.* 2015; 6: 260–271.
10. Kramer I.M. Intracellular Calcium. In: *Signal Transduction*. 3rd ed. Elsevier Inc.; 2015: 381–439.
11. Pinto M.C.X. Calcium signaling and cell proliferation. *Cell. Signal.* 2015; 27: 2139–2149.
12. Trautmann A., Akdis M., Blaser K., Akdis A. Role of dysregulated apoptosis in atopic dermatitis. *Apoptosis.* 2000; 5: 425–429.
13. Krijnen P.A.J., Nijmeijer R., Meijer C.J.L.M., Visser C.A., Hack C.E., Niessen H.W.M. Apoptosis in myocardial ischaemia and infarction. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 801–811.
14. Chong Y., Hayes J., Sollod B., Wen S., Wilson D., Hains P., Hodgson W., Broady K., King G., Nicholson N. The ω -atracotoxins: Selective blockers of insect M-LVA and HVA calcium channels. *Biochem. Pharmacol.* 2007; 74: 623–638.
15. Tang X., Zhang Y., Hu W., Xu D., Tao H., Yang X., Li Y., Jiang L., Liang S. Molecular Diversification of Peptide Toxins from the Tarantula *Haplopelma hainanum* (*Ornithoctonus hainana*) Venom Based on Transcriptomic, Peptidomic, and Genomic Analyses. *J. Proteome Res.* 2010; 9: 2550–2564.
16. Rabaç A.N., Arruda D.C., Figueiredo C.R., Massaoka M.H., Farias C.F., Tada D.B., Maia V.C., Silva P.I., Girola N., Real F., Mortara R.A., Polonelli L., Travassos L.R. AC-1001 H3 CDR peptide induces apoptosis and signs of autophagy in vitro and exhibits antimetastatic activity in a syngeneic melanoma model. *FEBS Open Bio.* 2016; 6: 885–901.
17. Bolaños J.M.G., Morán A.M., Balao da Silva C.M., Rodríguez A.M., Dávila M.P., Aparicio I.M., Tapia J.A., Ferrusola C.O., Peña F.J. Autophagy and Apoptosis Have a Role in the Survival or Death of Stallion Spermatozoa during Conservation in Refrigeration. *PLoS ONE.* 2012; 7: e30688.
18. 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. *Laser Med. Sci.* 2016; 31: 405–413.
19. Khokhlova A., Zolotovskii I., Pogodina E., Saenko Y., Stoliarov D., Vorsina S., Fotiadi A., Liamina D., Sokolovski S., Rafailov E. Effects of high and low level 1265 nm laser irradiation on HCT116 cancer cells. *Proceedings of the SPIE.* 2019; 10861.

20. Rao R.V., Castro-Obregon S., Frankowski H., Schuler M., Stoka V., Rio G., Bredesen D., Ellerby H.M. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. An Apaf-1-independent intrinsic pathway. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 21836–21842.
21. Xu C., Bailly-Maitre B., Reed J.C. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 2656–2664.
22. Potter D.A., Tirnauer J.S., Janssen R., Croall D.E., Hughes C.N., Fiacco K.A., Mier J.W., Maki M., Herman I.M. Calpain regulates actin remodeling during cell spreading. *J. Cell Biol.* 1998; 141: 647–662.
23. Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell. Res.* 2016; 1863: 2977–2992.
24. Brookes P. S., Yoon Y., Robotham J. L., Anders M. W., Sheu S.-S. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2004; 287: C817–833.
25. Starkov A. A., Fiskum G. Regulation of brain mitochondrial H₂O₂ production by membrane potential and NAD(P)H redox state. *J. Neurochem.* 2003; 86: 1101–1107.
26. Kim I., Rodriguez-Enriquez S., Lemasters J.J. Selective degradation of mitochondria by mitophagy. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007; 462: 245–253.

Received 19 March 2021; accepted 19 May 2021.

Information about the authors

Yurova Elena Valer'evna, Postgraduate Student, Junior Researcher, Institute of Science and Technology named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

Beloborodov Evgeniy Alekseevich, Postgraduate Student, Junior Researcher, Institute of Science and Technology 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>.

Tazintseva Elizaveta Dmitrievna, Junior Researcher, Institute of Science and Technology named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tazintsevaed-ulsu@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2320-0043>.

Sugak Dmitriy Evgen'evich, Research Engineer, Institute of Science and Technology named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

Rastorgueva Evgeniya Vladimirovna, Senior Lecturer, Chair of General and Clinical Pharmacology with a Course in Microbiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

For citation

Yurova E.V., Beloborodov E.A., Tazintseva E.D., Sugak D.E., Rastorgueva E.V. Antiapoptoticheskie svoystva toksinov paukov [Antiapoptotic potential of spider toxins]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2021; 2: 147–156. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-147-156 (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