

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



# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№ 4  
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.

**Адрес издателя:**  
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 24.12. 2021.  
Дата выхода в свет 21.01.2022.

Формат 60×84 1/8.  
Усл. печ. л. 19,5. Тираж 500 экз.  
Заказ № 149 /

# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 4**  
**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.

**Publisher office:**  
432017, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 24.12.2021.  
Date of the press 21.01.2022.

Format 60×84 1/8.  
Print. page 19,5.  
Circulation is 500 copies.  
Order No. 149 /

# ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

**№ 4**  

---

**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. Krivoshechekov (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

<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b> .....	<b>6</b>
<b>Разин В.А., Низамова Л.Т., Гноевых В.В., Разина И.В., Жданова М.О., Бочкова Е.Г., Полянская О.И., Курганова Ю.Н.</b> ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1: РОЛЬ В ПРОГНОЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ .....	<b>6</b>
<b>Белогубов П.В., Рузов В.И., Шарафутдинова Р.Р., Белогубова К.Н., Егоров Е.И., Чошиев А., Юлдашев А.Д., Песков А.Б.</b> АНАЛИЗ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КАРДИОРИТМА И ДИСПЕРСИИ ИНТЕРВАЛА QT У АЛКОГОЛЬЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА .....	<b>18</b>
<b>Горбунов А.А., Шипицына Т.М., Пилипенко-Кошель Е.Б.</b> ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА .....	<b>32</b>
<b>Машина М.В., Нестеров А.С., Коробочкина К.А., Былинкина А.В., Козырева Е.А., Петухов Т.А.</b> ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ .....	<b>45</b>
<b>Лайпанова Х.М., Жаркин Н.А., Шатилова Ю.А.</b> ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА COL1A1 У РОДИЛЬНИЦ С РОДОВЫМИ ТРАВМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ .....	<b>54</b>
<b>Ордянец И.М., Арютин Д.Г., Персидская А.А., Гусейнова Р.Г., Новгинов Д.С.</b> ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ ....	<b>59</b>
<b>Удалов Ю.Д., Белова Л.А., Машин В.В., Данилова Л.А., Кувайская А.А.</b> ПОРАЖЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	<b>73</b>
<b>Шульгина Е.М., Симонова Ж.Г.</b> КЛИНИКО-ОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ Н. PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ: ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ .....	<b>89</b>
<b>Урузбаев Р.М., Хадиева Е.Д., Жарков Н.В., Копылова Ю.Ю., Вихарева Л.В., Бычков В.Г.</b> ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СУПЕРИНВАЗИОННОМ ОПИСТОРХОЗЕ .....	<b>100</b>
<b>Сеничев Д.В., Сулиманов Р.Р., Сулиманов Р.А., Спасский Е.С., Ребинок А.В.</b> СПОСОБ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ТКАНЕЙ ТОРАКОТОМНОЙ РАНЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНОГО МЕДИАСТИНИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММИРОВАННОЙ РЕТОРАКОТОМИИ .....	<b>113</b>
<b>ФИЗИОЛОГИЯ</b> .....	<b>123</b>
<b>Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Моллов А.А., Абазова З.Х., Шагумов К.Ю.</b> СООТНОШЕНИЕ СУММАРНОЙ МЕДЛЕННОЙ И СВЕРХМЕДЛЕННОЙ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ПРИ ГИПОКСИИ.....	<b>123</b>
<b>Бочаров М.И., Шилов А.С.</b> КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ.....	<b>132</b>
<b>Туровский Я.А., Давыдова А.С., Алексеев В.Ю.</b> ОСОБЕННОСТИ ЧАСТОТНОЙ МОДУЛЯЦИИ $\mu$ -РИТМА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ВООБРАЖАЕМЫХ ДВИЖЕНИЙ .....	<b>143</b>
<b>Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Немашкалова Л.А., Трепитаки Л.К., Качесова П.С., Сурикова Е.И., Бандовкина В.А., Морозова М.И., Котиева И.М., Шапошников А.В.</b> ОСОБЕННОСТИ РЕДОКС-СТАТУСА КРЫС РАЗНОГО ПОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, КАРЦИНОМЕ ГЕРЕНА И СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ.....	<b>153</b>

# CONTENTS

<b>CLINICAL MEDICINE .....</b>	<b>6</b>
<b>Razin V.A., Nizamova L.T., Gnoevykh V.V., Razina I.V., Zhdanova M.O., Bochkova E.G., Polyanskaya O.I., Kurganova Yu.N.</b> INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1: CARDIOVASCULAR MORBIDITY PROGNOSIS .....	6
<b>Belogubov P.V., Ruzov V.I., Sharafutdinova R.R., Belogubova K.N., Egorov E.I., Choshchiev A., Yuldashev A.D., Peskov A.B.</b> ANALYSIS OF GENDER DIFFERENCES IN SPECTRAL CHARACTERISTICS OF HEART RATE AND QT DISPERSION IN YOUNG ALCOHOL-DEPENDENT PATIENTS .....	18
<b>Gorbunov A.A., Shipitsyna T.M., Pilipenko-Koshel E.B.</b> NEW POTENTIAL TREATMENT FOR BRAIN GLIOMA .....	32
<b>Mashina M.V., Nesterov A.S., Korobochkina K.A., Bylinkina A.V., Kozyreva E.A., Petukhov T.A.</b> CHARACTERISTICS OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH PSORIASIS .....	45
<b>Laypanova Kh.M., Zharkin N.A., Shatilova Yu.A.</b> COL1A1 GENE POLYMORPHISM IN MATERNITY PATIENTS WITH SOFT TISSUE INJURIES.....	54
<b>Ordinyants I.M., Aryutin D.G., Persidskaya A.A., Guseynova R.G., Novginov D.S.</b> PATHOGENETIC MECHANISMS OF BENIGN BREAST DISEASE DEVELOPMENT IN WOMEN OF FERTILE AGE WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA.....	59
<b>Udalov Yu.D., Belova L.A., Mashin V.V., Danilova L.A., Kuvayskaya A.A.</b> AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION IN BREAST CANCER PATIENTS.....	73
<b>Shul'gina E.M., Simonova Zh.G.</b> CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF H. PYLORI-ASSOCIATED GASTRODUODENAL ZONE DISEASES: AGE-RELATED ASPECTS.....	89
<b>Uruzbaev R.M., Khadieva E.D., Zharkov N.V., Kopylova Yu.Yu., Vikhareva L.V., Bychkov V.G.</b> PANCREATIC PATHOMORPHOLOGY IN SUPERINVASIVE OPISTHORCHIASIS .....	100
<b>Senichev D.V., Sulimanov R.R., Sulimanov R.A., Spasskiy E.S., Rebinok A.V.</b> PREVENTION OF PURULENT-NECROTIC INFLAMMATION OF THORACOTOMY WOUND TISSUES IN THE TREATMENT OF PURULENT MEDIASTINITIS WITH PROGRAMMED RETHORACOTOMY .....	113
<b>PHYSIOLOGY .....</b>	<b>123</b>
<b>Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Molov A.A., Abazova Z.Kh., Shkhagumov K.Yu.</b> RATIO OF TOTAL SLOW AND SUPER SLOW CEREBRAL BIOELECTRICAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH HYPOXIA.....	123
<b>Bocharov M.I., Shilov A.S.</b> CRITERIA FOR PREDICTING BIOELECTRICAL PROCESSES IN THE HUMAN HEART UNDER VARIOUS STAGES OF ACUTE HYPOXIA.....	132
<b>Turovskiy Ya.A., Davydova A.S., Alekseev V.Yu.</b> CHARACTERISTICS OF $\mu$ - RHYTHM FREQUENCY MODULATION UNDER IMAGINARY MOVEMENTS.....	143
<b>Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Nemashkalova L.A., Trepitaki L.K., Kachesova P.S., Surikova E.I., Bandovkina V.A., Morozova M.I., Kotieva I.M., Shaposhnikov A.V.</b> CHARACTERISTICS OF REDOX STATUS IN MALE AND FEMALE RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS, GUERIN'S CARCINOMA AND ASSOCIATED PATHOLOGY .....	153

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-092.11

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-6-17

## ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1: РОЛЬ В ПРОГНОЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

В.А. Разин<sup>1</sup>, Л.Т. Низамова<sup>1</sup>, В.В. Гноевых<sup>1</sup>, И.В. Разина<sup>2</sup>,  
М.О. Жданова<sup>3</sup>, Е.Г. Бочкова<sup>4</sup>, О.И. Полянская<sup>5</sup>, Ю.Н. Курганова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

<sup>2</sup> ГУЗ городская поликлиника № 1 им. С.М. Кирова, г. Ульяновск, Россия;

<sup>3</sup> ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи им. заслуженного врача России Е.М. Чучалова», г. Ульяновск, Россия;

<sup>4</sup> ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть

им. заслуженного врача России В.А. Егорова», г. Ульяновск, Россия;

<sup>5</sup> ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Россия

*Статья представляет собой обзор исследований, посвященных изучению роли инсулиноподобного фактора роста-1 в развитии, прогрессировании, прогнозе кардиоваскулярных заболеваний. IGF-1 является одним из важных регуляторных белков, участвующих в процессах как адаптации, так и дезадаптации.*

*Цель обзора – провести критический анализ результатов исследований взаимосвязи IGF-1 и сердечно-сосудистых заболеваний.*

*Проанализировано 100 источников литературы, из них 49 источников исключены, так как интересующие процессы не были подробно описаны или включали оценку взаимосвязей IGF-1 с метаболическими параметрами.*

*Регуляторная функция IGF-1 заключается в регуляции синтеза и распада белков, оказании митогенного эффекта, влиянии на апоптоз. IGF-1 играет ведущую роль в защите кардиомиоцитов от апоптоза как *in vitro*, так и *in vivo*. IGF-1 принимает участие в развитии атеросклероза и в ангиогенезе, он индуцирует рост эндотелиальных клеток, участвуя в активации фактора роста эндотелия сосудов. Повышение уровня IGF-1 сопровождается артериальную гипертензию, уменьшение концентрации IGF-1 ассоциируется с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, инсульта и сердечной недостаточности. Концентрация IGF-1 при ОКС связана с исходом данного синдрома, снижение уровней IGF-1 у пациентов с инфарктом миокарда (менее 150 нм/мл) является неблагоприятным прогностическим фактором полугодовой летальности после острой коронарной патологии. Низкий уровень IGF-1 – это независимый предиктор развития сосудистых катастроф у пациентов с артериальной гипертензией. Снижение уровня IGF-1 у пациентов с кардиоваскулярной патологией связано с более высоким риском развития фибрилляции предсердий. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования концентрации IGF-1 как прогностического маркера кардиоваскулярных заболеваний.*

**Ключевые слова:** *инсулиноподобный фактор роста, артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, апоптоз, сердечно-сосудистые заболевания, ремоделирование.*

В последние годы в медицине в качестве ключевых факторов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний стали рассматриваться не только гормональные изменения, но и различные белковые регуляторы. Причем их роль в сердечно-сосудистом

континууме становится все более значимой. Одним из таких регуляторных белков является инсулиноподобный фактор роста-1, который был открыт в 1957 г. Salmon J. [1] предложил теорию о том, что IGF-1 является медиатором соматотропного гормона, оказываю-

шего биологическое действие на орган, ткани и клетки.

Цель настоящего обзора – провести критический анализ результатов исследований о взаимосвязи IGF-1 и сердечно-сосудистых заболеваний.

Для поиска источников использовали базы данных Scopus, PubMed/MEDLINE, Springer Link, Google Scholar, ELIBRARY. Поиск осуществлялся по ключевым словам: инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), артериальная гипертензия (АГ), острый коронарный синдром (ОКС), апоптоз, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ремоделирование.

В обзор включали работы, отражающие современные представления о механизмах взаимосвязей IGF-1 с ССЗ. Во внимание принимались исследования с участием лиц обоего пола старше 18 лет любой этнической группы. Глубина поиска составила 30 лет. Проанализировано 100 источников, из них 49 были исключены, так как интересующие процессы не были подробно описаны или включали оценку взаимосвязей IGF-1 с метаболическими параметрами. В обзор включены результаты как крупных метаанализов, так и небольших ретроспективных исследований.

Считается, что IGF-1 имеет две функции – ростстимулирующую и инсулиноподобную, при этом IGF-1 ускоряет синтез белка и тормозит его деградацию [1, 2].

В течение жизни концентрация IGF-1 значительно изменяется. Так, максимальный его уровень отмечается в препубертатном периоде и юности, с годами он прогрессивно снижается. У здоровых людей старше 65 лет секреция IGF-1 уменьшается на 50–70 % по сравнению молодыми [3]. В младенчестве IGF-1 способствует росту, нейрогенезу, симпатогенезу, общему развитию; в детстве влияет на метаболизм мышц и скелета, анаболические и пролиферативные процессы; в молодом и среднем возрасте оказывает влияние на метаболизм глюкозы и липидов, обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, выполняет функцию кардиопротектора и гепатопротектора; в пожилом возрасте осуществляет нейропротекцию, защиту митохондрий, тормозит апоптоз [4]. Например, в работе W.L. Van Heerde (2000) показано,

что IGF-1 играет ведущую роль в защите кардиомиоцитов от апоптоза как *in vitro*, так и *in vivo* [5, 6].

В ряде исследований было показано, что в большинстве типов клеток при их стимулировании IGF-1 происходит активация клеточного цикла и они вступают в митотическую фазу [7, 8], что способствует регенерации тканей. Гипотеза трансформации клетки из неактивной в митогенную путем воздействия на клетки IGF-1 в настоящее время является лидирующей и подтверждается другими современными исследованиями, где IGF-1 представлен как трансформирующий фактор, оказывающий стимулирующий митогенный эффект в процессах регенерации, а также развития клеточной атипии [9–12]. Инсулиноподобный фактор роста-1 способствует выживанию гладкомышечных клеток (SMC), но его потенциальное влияние на клеточное старение пока неизвестно. В исследовании X. Hou et al. [13] IGF-1 уменьшал старение клеток, предотвращал укорочение теломер ДНК, повышал мембранный потенциал митохондрий, активировал оксидазу цитохрома С и уменьшал повреждение митохондриальной ДНК, что указывает на антивозрастной эффект. Однако IGF-1 обеспечивает рост тканей, который невозможен без увеличения их питания, а значит, и увеличения кровотока, именно поэтому важны и сосудистые эффекты IGF-1, которые связаны как с его вазодилатирующим действием, так и с улучшением и усилением потребления глюкозы (инсулиноподобное действие), в т.ч. клетками эндотелия мелких артерий и капилляров. В сосудах IGF-1 принимает участие в развитии атеросклероза и ангиогенезе [14], он индуцирует рост эндотелиальных клеток, участвуя в активации фактора роста эндотелия сосудов [15].

Исследования IGF-1 в кардиологии связаны с уточнением и определением роли соматотропного гормона и его медиатора IGF-1 в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования и прогрессирования сердечной недостаточности. Установлено, что соматотропный гормон является физиологическим регулятором роста и сократимости миокарда, он воздействует на сердце не только непосредственно, но и (преимущественно) через индукцию

IGF-1, который может влиять на миокард через эндокринные и другие механизмы [16]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что у мышей при экспериментальном инфаркте миокарда на фоне избытка IGF-1 регистрируется торможение апоптоза [5, 6], а при недостатке IGF-1 отмечены подавление синтеза ДНК и рост апоптоза кардиомиоцитов [5, 6].

В последние годы проводится множество исследований, касающихся связи IGF-1 с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В них IGF-1 рассматривается как независимый фактор риска, однако результаты этих работ несколько противоречивы. В ряде исследований показано, что увеличение уровня IGF-1 ассоциируется с высоким риском развития ИБС [17, 18], в других же работах зарегистрирована низкая активность IGF-1, что, по мнению авторов, свидетельствовало о высоком риске развития ИБС и смертности [19]. Имеются исследования, в которых продемонстрирована роль IGF-1 как прогностически значимого биомаркера развития и прогрессирования сердечной недостаточности [20, 21].

Достаточно неоднозначны и результаты клинических исследований уровня IGF-1 в крови больных АГ. Так, в исследовании Р.Д. Курбанова и соавт. [22] выявлено повышение концентрации IGF-1 у больных АГ по сравнению с людьми без АГ, а в других работах, наоборот, у больных АГ при сопоставлении с контролем отмечено уменьшение содержания IGF-1. У пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа при патологических типах ремоделирования миокарда регистрировали низкий уровень IGF-1 [23, 24]. В исследовании В.А. Разина пациенты с АГ имели сопоставимый с практически здоровыми лицами уровень IGF-1, однако концентрация IGF-1 зависела от длительности АГ и типа ремоделирования сердца [25]. Пациенты с эксцентрической гипертрофией ЛЖ имели статистически значимо более низкое значение IGF-1 в сравнении с практически здоровыми ( $p < 0,01$ ), с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ ( $p < 0,0001$ ), с концентрическим ремоделированием ( $p < 0,01$ ) и концентрической гипертрофией ЛЖ ( $p < 0,001$ ). По мнению некоторых авторов [25–28], такие различия в исследованиях связаны с тем, что концентрация IGF-1 отражает также компенса-

торные механизмы организма: ее снижение говорит о срыве адаптационных механизмов.

В 2020 г. завершено большое рандомизированное исследование [29], в котором выявлено, что генетическая предрасположенность к повышенным уровням IGF-1 в сыворотке крови связана с более высоким риском развития диабета 2 типа и ИБС. Однако имелись ограниченные доказательства связи между уровнями IGF-1 и сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом.

Кроме этого, IGF-1 способствует стабилизации атеросклеротических бляшек за счет снижения уровня оксидантного стресса, апоптоза, медиаторов воспаления [16]. Такие факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, как курение, концентрация холестерина ЛПНП, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение и АГ, сопровождаются повышением уровня IGF-1 [30, 31]. Уменьшение концентрации IGF-1 ассоциируется с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, инсульта и сердечной недостаточности [21]. Дефицит IGF-1 ухудшает индуцированную током крови NO-зависимую вазодилатацию, повышая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* выявили, что IGF-1 снижает резистентность сосудов частично за счет повышения синтеза NO эндотелием и гладкой мускулатурой сосудов, частично в результате ингибирования притока внутриклеточного кальция и стимуляции Na/K-АТФазы. Дополнительный вклад в вазодилатирующий эффект IGF-1 вносят активация калиевых каналов и уменьшение чувствительности гладкомышечных клеток (ГМК) к ионам кальция. Кроме того, IGF-1 уменьшает эндотелин-1-индуцированную вазоконстрикцию, воздействуя на рецепторы эндотелина в ГМК [32].

IGF-1 и его рецепторы экспрессируются в миокарде, стенке аорты и эндотелии сосудов, и местным влиянием на миокард и сосуды IGF-1 стимулирует рост кардиомиоцитов и эндотелия сосудов, пролиферацию и миграцию ГМК в стенках сосудов, что способствует повышению АД [33]. ГЛЖ при АГ только отчасти можно объяснить перегрузкой давлением,



в ее развитии участвует IGF-1, который, наряду с гормонами ренин-ангиотензиноподобной системы, стимулирует гипертрофию кардиомиоцитов. В некоторых исследованиях выявлено, что у нелеченых больных АГ масса миокарда ЛЖ коррелирует с содержанием IGF-1 [34].

В многочисленных исследованиях продемонстрирована отрицательная взаимосвязь уровня IGF-1 и распространенности АГ. Отмечается более частое развитие АГ при уровне IGF-1, соответствующем нижней границе нормы, чем при его высокой нормальной концентрации [35]. Фрамингемское исследование подтверждает наличие отрицательной корреляции концентрации IGF-1 со средним АД, скоростью распространения пульсовой волны и коэффициентом отражения [36].

В отдельных исследованиях, проведенных в прошлом столетии, взаимосвязь уровня IGF-1 и АГ не обнаружена или отмечалось его повышение у больных с АГ, когда содержание IGF-1 коррелировало с выраженностью ГЛЖ [37, 38]. При наблюдении в течение 10 лет за молодыми мужчинами не обнаружено ассоциации между IGF-1 и уровнем АД, хотя выявлена слабая корреляция ИФРСБ-3 (белок, связывающий IGF-1) и липидного состава крови [39].

В стволовых клетках миокарда IGF-1 обеспечивает антиоксидантный эффект, повышение активности теломеразы, задержку репликативного старения; в миокарде – неоваскуляризацию поврежденных участков миокарда. За счет этого он может оказывать позитивное влияние на процессы старения сердца и сосудов [32].

У здоровых долгожителей отношение содержания IGF-1 к ИФРСБ коррелирует с уровнем АД. IGF-1 сохраняет функцию эндотелия и влияет на баланс ионов кальция и магния, что способствует снижению АД у долгожителей по сравнению с пожилыми людьми [40].

Большинство исследований, проведенных в последнее десятилетие, свидетельствует о снижении уровня IGF-1 у лиц с метаболическим синдромом и у пациентов с ИБС. Подобное, но более выраженное снижение образования IGF-1 имеется у больных с дефицитом гормона роста, при котором заме-

стительная терапия дает явный положительный эффект. Однако результаты экспериментальных и клинических исследований по применению IGF-1 в лечении ИБС и метаболического синдрома не дали обнадеживающих результатов [41].

Таким образом, многочисленные исследования продемонстрировали влияние IGF-1 на патогенетические процессы, способствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в зависимости от изменения концентрации данного белка. Также в последние годы проводились исследования, оценивающие вклад изменения уровня IGF-1 в течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании Г.Х. Каюмовой и соавт. было выявлено, что концентрация IGF-1 при поступлении пациента с ОКС связана с исходом данного синдрома [42–44]. Плазменные концентрации IGF-1 максимальны у пациентов с нестабильной стенокардией, минимальны во всех случаях летального исхода. Были определены референтные значения IGF-1 для исходов ОКС, которые при инфаркте миокарда составили 110,4–152,4 нг/мл, а при нестабильной стенокардии – 152,4–312 нг/мл. Чувствительность метода составила 81,5 %, а специфичность – 47,7 % [42]. Также в данном исследовании выявлено, что снижение уровня IGF-1 у пациентов с инфарктом миокарда (менее 150 нг/мл) – неблагоприятный прогностический фактор полугодовой летальности после острой коронарной патологии. Методом логистической регрессии определены уровни риска летальности: IGF-1 менее 135 нг/мл определен как риск 50 % госпитальной летальности при ОКС, IGF-1 менее 122,3 нг/мл – 50 % летальности в 10-месячный период после ОКС. В исследовании В.А. Разина (2013) было выявлено, что низкий уровень IGF-1 является независимым предиктором развития сосудистых катастроф (инфаркта миокарда и инсульта) у пациентов с артериальной гипертензией ( $R^2=0,15$ ;  $\beta=-0,39$ ;  $p<0,001$ ) [43, 45]. Также в данном исследовании было показано, что у пациентов с артериальной гипертензией и зарегистрированными поздними потенциалами желудочков (ППЖ) концентрация IGF-1 в плазме крови была ниже, чем у пациен-

тов без ППЖ, причем различие имело статистическую значимость ( $p=0,0017$ ). Так, уровень IGF-1 у пациентов с АГ и ППЖ составил  $145\pm 20$  нг/мл, а у пациентов с АГ, но без ППЖ –  $158\pm 24$  нг/мл [25].

В работе Р.Х. Гимаева показана зависимость между уровнем IGF-1 и электрофизиологическими параметрами миокарда. Автор показал, что дисперсия зубца Р имела отрицательную связь с концентрацией IGF-1 ( $r=-0,23$ ,  $p=0,00001$ ). Также автором показано, что снижение концентрации IGF-1 отрицательно коррелировало с продолжительностью TotalQRS ( $r=-0,23$ ,  $p=0,001$ ). Кроме того, в своей работе Р.Х. Гимаев показал, что у пациентов с АГ и частыми наджелудочковыми нарушениями ритма концентрация IGF-1 была статистически значимо ниже, чем у пациентов с АГ и редкими суправентрикулярными нарушениями ритма сердца или без таковых [46–48]. Сходные данные по связи IGF-1 с электрофизиологией сердца и аритмиями обнаружены в

исследовании L. Staerk (2020), в котором было показано, что снижение уровня IGF-1 связано с более высоким риском развития фибрилляции предсердий [49].

В исследовании Н.Э. Закировой выявлено, что у больных с ХСН I ФК уровень IGF-1 выше, чем у здоровых ( $p<0,05$ ), у пациентов с ХСН II ФК параметры IGF-1 сопоставимы с показателями здоровых ( $p>0,05$ ), а у больных с ХСН III–IV ФК отмечалось значительное снижение IGF-1, уровень которого был значимо ниже, чем у здоровых и при ХСН I–II ФК ( $p<0,05$ ). Это также соотносится с данными нашего исследования, в котором отмечено снижение уровня IGF-1 при росте тяжести ХСН [26, 50, 51].

Таким образом, результаты многочисленных исследований показывают, что изменение содержания инсулиноподобного фактора роста-1 вносит существенный вклад в развитие, прогрессирование и исход различных сердечно-сосудистых заболеваний.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. *Steg Ph.G.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012; 33: 2569–2619.
2. *Mancia G.* ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013; 31 (7): 1281–1357.
3. *Landin-Wilhelmsen K., Wilhelmsen L., Lappas G., Rosen T., Lindstedt G., Lundberg P.A., Bengtsson B.A.* Serum insulin-like growth factor I in a random population sample of men and women: relation to age, sex, smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, parathyroid hormone and osteocalcin. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1994; 41: 351–357.
4. *Lopez-Lopez C., LeRoith D., Torres-Aleman I.* Insulin-like growth factor I is required for vessels remodeling in the adult brain. *PNAS*. 2004; 101: 9833–9838.
5. *Van Heerde W.L., Robert-Offerman S., Dumont E.* Markers of apoptosis in cardiovascular tissues: focus on Annexin V. *Cardiovasc. Res*. 2000; 45: 549–559.
6. *Palmen M., Daemen M.J., Bronsaer R., Dassen W.* Cardiac remodeling after myocardial infarction is impaired in IGF-1 deficient mice. *Cardiovasc. Res*. 2001; 50: 516–524.
7. *Baserga R., Rubin R.* Cell cycle and growth control. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr*. 1993; 3 (1): 47–61.
8. *Rubin R., Baserga R.* Insulin-like growth factor-1 receptor: Its role in cell proliferation, apoptosis, tumorigenicity. *Lab. Invest*. 1995; 73 (3): 311–331.
9. *Yu H., Rohan T.* Role of insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J. Natl. Cancer Inst*. 2000; 92: 1472–1489.
10. *Freund G.G., Kulas D.T., Freund G.G., Mooney R.A.* Insulin and IGF-1 increase mitogenesis and glucose metabolism in the multiple myeloma cell line, RPMI 8226. *J. Immunol*. 1993; 151: 1811–1820.
11. *Georgii-Hemming P., Wiklund H.J., Ljunggren O.* Insulin-like growth factor I is a growth and survival factor in human multiple myeloma cell lines. *Blood*. 1996; 88: 2250–2258.
12. *Nilsson K., Georgii-Hemming P., Spets H.* The control of proliferation, survival and apoptosis in human multiple myeloma cells in vitro. *Cur. Top. Microbiol. Immunol*. 1999; 246: 325–332.

13. Hou X., Li Z., Higashi Y., Delafontaine P., Sukhanov S. Insulin-like growth factor I prevents cellular aging via activation of mitophagy. *J. Aging. Res.* 2020; 4939310. DOI: 10.1155/2020/4939310.
14. Schneider H.J., Klotsche J., Saller B., Bohler S., Sievers C., Pittrow D., Ruf G., Marz W., Zeiher A.M., Silber S., Lehnert H., Wittchen H-U., Stalla G.K. Associations of age-dependent IGF-1 SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 158 (2): 153–161.
15. Brughts M.P., Beld A.W., Hofland L.J., Van der Wansem K., Van Koetsveld P.M., Frystyk J., Lamberts W.J., Janssen A.M. Low circulating Insulin-like growth factor-1 bioactivity in elderly men is associated with increased mortality. *J. Clinical. Endocr.* 2008; 93 (7): 2515–2522.
16. Meyers D.E., Cuneo R.C. Controversies regarding the effects of growth hormone on the heart. *J. Mayo Clin. Proc.* 2003; 78 (12): 1521–1526.
17. Шпагина О.В., Бондаренко И.З., Куклина М.Д., Манченко О.В., Колесникова Г.С., Гончаров Н.П. Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1 в прогнозе течения ИБС у пациентов с ожирением. *Ожирение и Метаболизм.* 2014; 4: 33–40.
18. Kawachi S.I. Circulating Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 are associated with early carotid atherosclerosis. *Arterioscl., Thromb. and Vascular Biology.* 2005; 25 (3): 617–621.
19. Jun I.A., Scheike T., Davidsen M., Gyllenborg J., Jorgensen T. Low serum insulin-Like growth factor-I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population case-control study. *Circulation.* 2002; 106 (8): 939–944.
20. Дронова В.В., Ситникова М.Ю., Гринева Е.Н., Шляхто Е.В., Солнцев В.Н. Динамика содержания гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 в крови больных декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, как маркер прогноза и эффективности терапии. *Сердечная недостаточность.* 2013; 14 (6): 329–233.
21. Березин А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: реальность, перспективы. *Сердечная недостаточность.* 2013; 1: 5–10.
22. Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., Турсунов Р.Р., Курбанова Д.Р., Закирова Ф.А. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертензии. *Кардиология.* 2003; 7: 61–64.
23. Журавлева Л.В., Ковалева О.Н. Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертензией. *Украинский кардиологический журнал.* 2006; 5: 32–37.
24. Коваль С.Н., Масляева Л.В., Резник Л.А. Особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы и уровень IGF-I в крови больных мягкой и умеренной гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом. *Журнал АМН Украины.* 2008; 3: 505–516.
25. Разин В.А., Гимаев Р.Х., Чернышева Е.В., Каюмова Г.Х., Сапожников А.Н. Маркеры миокардиального фиброза при коронарной патологии. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2014; 1: 19–23.
26. Закирова А.Н., Фаткуллина Е.З., Закирова Н.Э., Жамалов Л.М. Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015; 11 (5): 489–495.
27. Kayumova G.H., Razin V.A. Protein factor damage like vector prediction of acute coronary syndrome complicated by acute heart failure ISHR. XXII WORLD CONGRESS International Society for Heart Research. April 18–21, 2016. Buenos Aires, Argentina.
28. Разин В.А., Гимаев Р.Х., Мовчан Е.В. Миокардиальный фиброз и инсулиноподобный фактор роста I при артериальной гипертензии, связь со структурно-функциональными изменениями сердца. *Терапевт.* 2012; 3: 4–8.
29. Larsson S.C., Michaëlsson K., Burgess S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia.* 2020; 63: 1775–1782.
30. Delafontaine P., Song Y-H., Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscl., Thromb., and Vascular Biology.* 2004; 24: 435–444.
31. Puche J.E., Castilla-Cortazar E. Human conditions of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) deficiency. *J. Transl. Med.* 2012; 10: 224–235.
32. Higashi Y., Sukhanov S., Anwar A., Shai S.Y., Delafontaine P. Aging, atherosclerosis, and IGF-1. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012; 67A: 626–639. DOI: 10.1093/gerona/gls102.
33. Zhang L., Curhan G.C., Forman J.P. Plasma insulin-like growth factor-1 level and risk of incident hypertension in non-diabetic women. *J. Hypertens.* 2011; 29: 229–235.

34. Verdecchia P., Reboldi G., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Telera M.P., Santeusano F., Porcellati C., Brunetti P. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation*. 1999; 100: 1802–1807.
35. Hunt K.J., Lukanova A., Rinaldi S., Lundin E., Norat T., Palmqvist R., Stattin P., Riboli E., Hallmans G., Kaaks R. A potential inverse association between insulin like growth factor-1 and hypertension in cross-sectional study. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16: 563–571.
36. Zachariah J.P., Xanthakis V., Larson M.G., Vita J.A., Sullivan L.M., Smith H.M., Safa R., Peng X., Hamburg N., Levy D., Sawyer D.B., Mitchell G.F., Vasan R.S. Circulating vascular growth factors and central hemodynamic load in the community. *Hypertension*. 2012; 59: 773–779. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.111.179242.
37. Andronico G., Mangano M.T., Nardi E., Mule G., Piazza G., Cerasola G. Insulin-like growth factor 1 and sodium-lithium countertransport in essential hypertension and in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.* 1993; 10: 1097–1101.
38. Diez J., Laviades C. Insulin-like growth factor-1 and cardiac mass in essential hypertension: comparative effects of captopril, lisinipril and quinapril. *J. Hypertension*. 1994; 12: 31–36.
39. Colangelo L.A., Liu K., Capstur S.M. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, and cardiovascular disease risk factors in young black men and white men: the CARDIA male hormone study. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160: 750–757.
40. Paolisso G., Tagliamonte M.R., Rizzo M.R., Rotondi M., Gualdiero P., Gambardella A., Barbieri M., Carella C., Giugliano D., Varricchio M. Mean arterial blood pressure and serum levels of the molar ratio of insulin-like growth factor-1 to its binding protein-3 in healthy centenarians. *J. Hypertens.* 1999; 18: 67–73.
41. Akanii A.O., Smeth R.J. The insulin-like growth factor system, metabolic syndrome, and cardiovascular disease risk. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2012; 10: 3–13. DOI: 10.1089/met.2011.0083.
42. Каюмова Г.Х., Разин В.А., Гимаев Р.Х., Рузов В.И., Арямкина О.Л., Гноевых В.В. Прогноз суточной летальности и белковые факторы роста и повреждения при остром коронарном синдроме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 70–75.
43. Каюмова Г.Х., Разин В.А. Способ прогнозирования летальности у пациентов с инфарктом миокарда: патент РФ 2018. RU 2646490 C1.
44. Kayumova G.H., Razin V.A. Pregnancy associated plasma protein A an insulin-like growth factor-1 in acute coronary pathology. *Cardiovasc. Research*. 2018; 114 (suppl. 1): 25. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy060.057>.
45. Kayumova G.H., Razin V.A. Pregnancy-associated plasma proteins in patients with Infarction acute phase STEMI. *European Journal of Heart Failure*. 2019; 21 (suppl. 1): 258. DOI: 10.1002/ejhf.1488.
46. Гимаев Р.Х., Разин В.А., Рузов В.И., Шамеева О.В., Сапожников А.Н., Драпова Д.П. Генетические аспекты электрического ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2014; 4: 14–21.
47. Гимаев Р.Х., Ознобихина Н.А., Шамеева О.В., Шаталова Е.В. Маркеры электрического ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией пожилого возраста в зависимости от табакокурения. Материалы 51-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. Ульяновск; 2016: 43–44.
48. Гимаев Р.Х., Разин В.А., Рузов В.И., Шамеева О.В., Арутюнян Н.О., Макеев К.Ю. Влияние антигипертензивной монотерапии лозартаном на процессы электрического ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2015; 2: 15–20.
49. Staerk L., Preis S.R., Lin H., Lubitz S.A., Ellinor P.T., Levy D., Benjamin E.J., Trinquart L. Protein Biomarkers and Risk of Atrial Fibrillation: The FHS. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2020; 13 (2): 77–87. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007607.
50. Закирова Н.Э., Низамова Д.Ф., Закирова А.Н., Николаева И.Е. Участие инсулиноподобного фактора роста 1 в ремоделировании миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Кардиосоматика*. 2019; 10 (2): 22.
51. Закирова Н.Э., Николаева И.Е., Закирова А.Н., Нуртдинова Э.Г., Галиева Е.З., Низамова Д.Ф. Роль инсулиноподобного фактора роста 1 в развитии процессов ремоделирования миокарда у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Кардиосоматика*. 2018; 9 (3): 18–24.

**Авторский коллектив**

**Разин Владимир Александрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

**Низамова Лилия Талгатовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ltnizamova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3376-689X>.

**Гноевых Валерий Викторович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

**Разина Инна Владимировна** – врач-гастроэнтеролог, ГУЗ городская поликлиника № 1 им. С.М. Кирова». 432071, Россия, г. Ульяновск, ул. Гагарина, 20; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3794-2061>.

**Жданова Мария Олеговна** – врач-кардиолог, ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи им. заслуженного врача России Е.М. Чучкалова». 432063, Россия, г. Ульяновск, ул. Корюкина, 28; e-mail: mirinyum@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4806-2564>.

**Бочкова Елена Геннадьевна** – врач-кардиолог, ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного врача России В.А. Егорова». 432026, Россия, г. Ульяновск, ул. Лихачева, 12; e-mail: boc-elena@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9423-4526>.

**Полянская Ольга Игоревна** – врач-реаниматолог, ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных Департамента здравоохранения г. Москвы. 107014, Россия, г. Москва, ул. Стромынка, 7; e-mail: poi3605@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-7936>.

**Курганова Юлия Николаевна** – врач-кардиолог, ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного врача России В.А. Егорова». 432026, Россия, г. Ульяновск, ул. Лихачева, 12; e-mail: uliasya-pantera@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2235-4462>.

**Образец цитирования**

*Разин В.А., Низамова Л.Т., Гноевых В.В., Разина И.В., Жданова М.О., Бочкова Е.Г., Полянская О.И., Курганова Ю.Н.* Инсулиноподобный фактор роста-1: роль в прогнозе сердечно-сосудистой патологии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 6–17. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-6-17.

**INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1:  
CARDIOVASCULAR MORBIDITY PROGNOSIS**

**V.A. Razin<sup>1</sup>, L.T. Nizamova<sup>1</sup>, V.V. Gnoevykh<sup>1</sup>, I.V. Razina<sup>2</sup>,  
M.O. Zhdanova<sup>3</sup>, E.G. Bochkova<sup>4</sup>, O.I. Polyanskaya<sup>5</sup>, Yu.N. Kurganova<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

<sup>2</sup> City Clinic No 1 named after S.M. Kirov, Ulyanovsk, Russia;

<sup>3</sup> Ulyanovsk Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care named after Honored Doctor of Russia E.M. Chuchkalov, Ulyanovsk, Russia;

<sup>4</sup> Central Clinical Medical and Sanitary Unit named after Honored Doctor of Russia V.A. Egorov, Ulyanovsk, Russia;

<sup>5</sup> Moscow City Clinical Hospital named after the Bakhrushins Brothers, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

*The paper is a review devoted to insulin-like growth factor 1 and its role in the development, progression, and prognosis of cardiovascular diseases. IGF-1 is one of the important regulatory proteins involved in both adaptation and maladjustment.*

*The purpose of the review is to critically analyze the results of association between IGF-1 and cardiovascular disease.*

In general, we analyzed 100 literature sources; however, 49 of them were excluded, since the processes under consideration were not described there in detail or included an assessment of correlation between IGF-1 and metabolic parameters.

IGF-1 regulatory function is to control the synthesis and degradation of proteins, provide a mitogenic effect, and influence apoptosis. IGF-1 plays a leading role in the protection of cardiomyocytes from apoptosis both in vitro and in vivo. IGF-1 is involved in angiogenesis and development of atherosclerosis; it induces the growth of endothelial cells activating vascular endothelial growth factor. An increase in IGF-1 level accompanies arterial hypertension; a decrease in IGF-1 concentration is associated with an increased risk of coronary heart disease, stroke, and heart failure. IGF-1 concentration in ACS is associated with the syndrome outcome; a decrease in IGF-1 levels in patients with myocardial infarction (less than 150 nm/ml) is an unfavorable prognostic factor for six-month mortality after acute coronary pathology. Low IGF-1 level is an independent predictor of vascular accidents in hypertensive patients. Decreased IGF-1 level in patients with cardiovascular disease is associated with a higher risk of atrial fibrillation. The results obtained indicate the advisability of using the IGF-1 concentration as a prognostic marker of cardiovascular diseases.

**Key words:** insulin-like growth factor, arterial hypertension, acute coronary syndrome, apoptosis, cardiovascular diseases, remodeling.

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

## References

1. Steg Ph.G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012; 33: 2569–2619.
2. Mancia G. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013; 31 (7): 1281–1357.
3. Landin-Wilhelmsen K., Wilhelmsen L., Lappas G., Rosen T., Lindstedt G., Lundberg P.A., Bengtsson B.A. Serum insulin-like growth factor I in a random population sample of men and women: relation to age, sex, smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, parathyroid hormone and osteocalcin. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1994; 41: 351–357.
4. Lopez-Lopez C., LeRoith D., Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I is required for vessels remodeling in the adult brain. *PNAS*. 2004; 101: 9833–9838.
5. Van Heerde W.L., Robert-Offerman S., Dumont E. Markers of apoptosis in cardiovascular tissues: focus on Annexin V. *Cardiovasc. Res*. 2000; 45: 549–559.
6. Palmén M., Daemen M.J., Bronsaer R., Dassen W. Cardiac remodeling after myocardial infarction is impaired in IGF-1 deficient mice. *Cardiovasc. Res*. 2001; 50: 516–524.
7. Baserga R., Rubin R. Cell cycle and growth control. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr*. 1993; 3 (1): 47–61.
8. Rubin R., Baserga R. Insulin-like growth factor-1 receptor: Its role in cell proliferation, apoptosis, tumorigenicity. *Lab. Invest*. 1995; 73 (3): 311–331.
9. Yu H., Rohan T. Role of insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J. Natl. Cancer Inst*. 2000; 92: 1472–1489.
10. Freund G.G., Kulas D.T., Freund G.G., Mooney R.A. Insulin and IGF-1 increase mitogenesis and glucose metabolism in the multiple myeloma cell line, RPMI 8226. *J. Immunol*. 1993; 151: 1811–1820.
11. Georgii-Hemming P., Wiklund H.J., Ljunggren O. Insulin-like growth factor I is a growth and survival factor in human multiple myeloma cell lines. *Blood*. 1996; 88: 2250–2258.
12. Nilsson K., Georgii-Hemming P., Spets H. The control of proliferation, survival and apoptosis in human multiple myeloma cells in vitro. *Cur. Top. Microbiol. Immunol*. 1999; 246: 325–332.
13. Hou X., Li Z., Higashi Y., Delafontaine P., Sukhanov S. Insulin-like growth factor I prevents cellular aging via activation of mitophagy. *J. Aging. Res*. 2020; 4939310. DOI: 10.1155/2020/4939310.
14. Schneider H.J., Klotsche J., Saller B., Bohler S., Sievers C., Pittrow D., Ruf G., Marz W., Erwa W., Zeiher A.M., Silber S., Lehnert H., Wittchen H-U., Stalla G.K. Associations of age-dependent IGF-1 SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients. *Eur. J. Endocrinol*. 2008; 158 (2): 153–161.
15. Brughts M.P., Beld A.W., Hofland I.J., Van der Wansem K., Van Koetsveld P.M., Frystyk J., Lamberts W.J., Janssen A.M. Low circulating Insulin-like growth factor-1 bioactivity in elderly men is associated with increased mortality. *J. Clinical. Endocr*. 2008; 93 (7): 2515–2522.

16. Meyers D.E., Cuneo R.C. Controversies regarding the effects of growth hormone on the heart. *J. Mayo Clin. Proc.* 2003; 78 (12): 1521–1526.
17. Shpagina O.V., Bondarenko I.Z., Kuklina M.D. Manchenko O.V., Kolesnikova G.S., Goncharov N.P. Gormon rosta i insulinopodobnyy faktor rosta-1 v prognoze techeniya IBS u patsientov s ozhireniem [Growth hormone and insulin-like growth factor 1 in the prognosis of coronary artery disease in obese patients]. *Ozhirenie i Metabolizm.* 2014; 4: 33–40 (in Russian).
18. Kawachi S.I. Circulating Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 are associated with early carotid atherosclerosis. *Arterioscl., Thromb. and Vascular Biology.* 2005; 25 (3): 617–621.
19. Jun I.A., Scheike T., Davidsen M., Gyllenborg J., Jorgensen T. Low serum insulin-Like growth factor-I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population case-control study. *Circulation.* 2002; 106 (8): 939–944.
20. Dronova V.V., Sitnikova M.Yu., Grineva E.N., Shlyakhto E.V., Solntsev V.N. Dinamika sodержaniya gormona rosta i insulinopodobnogo faktora rosta-1 v krovi bol'nykh dekompenirovannoy khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu, kak marker prognoza i effektivnosti terapii [Dynamics of the growth hormone and insulin-like growth factor 1 levels in the blood of patients with decompensated chronic heart failure as a marker of therapy prognosis and effectiveness]. *Serdechnaya nedostatochnost'.* 2013; 14 (6): 329–233 (in Russian).
21. Berezin A.E. Biologicheskie markery pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: real'nost', perspektivy [Biological markers in chronic heart failure: Reality, and prospects]. *Serdechnaya nedostatochnost'.* 2013; 1: 5–10 (in Russian).
22. Kurbanov R.D., Eliseeva M.R., Tursunov R.R., Kurbanova D.R., Zakirova F.A. Gumoral'nye markery disfunktsii endoteliya pri essential'noy gipertonii [Humoral markers of endothelial dysfunction in essential hypertension]. *Kardiologiya.* 2003; 7: 61–64 (in Russian).
23. Zhuravleva L.V., Kovaleva O.N. Insulinopodobnyy faktor rosta-1 i remodelirovanie miokarda u bol'nykh s arterial'noy gipertenziei [Insulin-like growth factor 1 and myocardial remodeling in patients with arterial hypertension]. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2006; 5: 32–37 (in Russian).
24. Koval' S.N., Maslyaeva L.V., Reznik L.A. Osobennosti remodelirovaniya serdechno-sosudistoy sistemy i uroven' IGF-I v krovi bol'nykh myagkoy i umerennoy gipertonicheskoy bolezn'yu v sochetanii s sakharnym diabetom [Remodeling of the cardiovascular system and IGF-I level in the blood of patients with mild and moderate hypertension associated with diabetes mellitus]. *Zhurnal AMN Ukrainy.* 2008; 3: 505–516 (in Russian).
25. Razin V.A., Gimaev R.Kh., Chernysheva E.V., Kayumova G.Kh., Sapozhnikov A.N. Markery miokardial'nogo fibroza pri koronarnoy patologii [Markers of myocardial fibrosis in coronary pathology]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2014; 1: 19–23 (in Russian).
26. Zakirova A.N., Fatkullina E.Z., Zakirova N.E., Zhamalov L.M. Insulinopodobnyy faktor rosta-1 i remodelirovanie miokarda u patsientok s arterial'noy gipertoniey i metabolicheskim sindromom [Insulin-like growth factor 1 and myocardial remodeling in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2015; 11 (5): 489–495 (in Russian).
27. Kayumova G.H., Razin V.A. Protein factor damage like vector prediction of acute coronary syndrome complicated by acute heart failure ISHR. *XXII WORLD CONGRESS International Society for Heart Research.* April 18–21, 2016. Buenos Aires, Argentina.
28. Razin V.A., Gimaev R.Kh., Movchan E.V. Miokardial'nyy fibroz i insulinopodobnyy faktor rosta 1 pri arterial'noy gipertenzii, svyaz' so strukturno-funktsional'nymi izmeneniyami serdtsa [Myocardial fibrosis and insulin-like growth factor 1 in arterial hypertension, and its correlation with structural and functional changes in the heart]. *Terapevt.* 2012; 3: 4–8 (in Russian).
29. Larsson S.C., Michaëlsson K., Burgess S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia.* 2020; 63: 1775–1782.
30. Delafontaine P., Song Y-H., Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscl., Thromb., and Vascular Biology.* 2004; 24: 435–444.
31. Puche J.E., Castilla-Cortazar E. Human conditions of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) deficiency. *J. Transl. Med.* 2012; 10: 224–235.
32. Higashi Y., Sukhanov S., Anwar A., Shai S.Y., Delafontaine P. Aging, atherosclerosis, and IGF-1. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012; 67A: 626–639. DOI: 10.1093/gerona/gls102.

33. Zhang L., Curhan G.C., Forman J.P. Plasma insulin-like growth factor-1 level and risk of incident hypertension in non-diabetic women. *J. Hypertens.* 2011; 29: 229–235.
34. Verdecchia P., Reboldi G., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Telera M.P., Santeusano F., Porcellati C., Brunetti P. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation.* 1999; 100: 1802–1807.
35. Hunt K.J., Lukanova A., Rinaldi S., Lundin E., Norat T., Palmqvist R., Stattin P., Riboli E., Hallmans G., Kaaks R. A potential inverse association between insulin like growth factor-1 and hypertension in cross-sectional study. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16: 563–571.
36. Zachariah J.P., Xanthakis V., Larson M.G., Vita J.A., Sullivan L.M., Smith H.M., Safa R., Peng X., Hamburg N., Levy D., Sawyer D.B., Mitchell G.F., Vasan R.S. Circulating vascular growth factors and central hemodynamic load in the community. *Hypertension.* 2012; 59: 773–779. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179242.
37. Andronico G., Mangano M.T., Nardi E., Mule G., Piazza G., Cerasola G. Insulin-like growth factor 1 and sodium-lithium countertransport in essential hypertension and in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.* 1993; 10: 1097–1101.
38. Diez J., Laviades C. Insulin-like growth factor-1 and cardiac mass in essential hypertension: comparative effects of captopril, lisinipril and quinapril. *J. Hypertension.* 1994; 12: 31–36.
39. Colangelo L.A., Liu K., Capstur S.M. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, and cardiovascular disease risk factors in young black men and white men: the CARDIA male hormone study. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160: 750–757.
40. Paolisso G., Tagliamonte M.R., Rizzo M.R., Rotondi M., Gualdiero P., Gambardella A., Barbieri M., Carella C., Giugliano D., Varricchio M. Mean arterial blood pressure and serum levels of the molar ratio of insulin-like growth factor-1 to its binding protein-3 in healthy centenarians. *J. Hypertens.* 1999; 18: 67–73.
41. Akanii A.O., Smeth R.J. The insulin-like growth factor system, metabolic syndrome, and cardiovascular disease risk. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2012; 10: 3–13. DOI: 10.1089/met.2011.0083.
42. Kayumova G.Kh., Razin V.A., Gimaev R.Kh., Ruzov V.I., Aryamkina O.L., Gnoevykh V.V. Prognoz sutochnoy letal'nosti i belkovye faktory rosta i povrezhdeniya pri ostrom koronarnom sindrome [Daily mortality prognosis and protein growth factors and damage in acute coronary syndrome]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2017; 16 (6): 70–75 (in Russian).
43. Kayumova G.Kh., Razin V.A. *Sposob prognozirovaniya letal'nosti u patsientov s infarktom miokarda: patent RF 2018* [Method for predicting mortality in patients with myocardial infarction: RF patent 2018]. RU 2646490 C1 (in Russian).
44. Kayumova G.H., Razin V.A. Pregnancy associated plasma protein A an insulin-like growth factor-1 in acute coronary pathology. *Cardiovasc. Research.* 2018; 114 (suppl. 1): 25. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy060.057>.
45. Kayumova G.H., Razin V.A. Pregnancy-associated plasma proteins in patients with Infarction acute phase STEMI. *European Journal of Heart Failure.* 2019; 21 (suppl. 1): 258. DOI: 10.1002/ejhf.1488.
46. Gimaev R.Kh., Razin V.A., Ruzov V.I., Shameeva O.V., Sapozhnikov A.N., Drapova D.P. Geneticheskie aspekty elektricheskogo remodelirovaniya serdtsa u bol'nykh arterial'noy gipertoniey [Genetic aspects of electrical heart remodeling in patients with arterial hypertension]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2014; 4: 14–21 (in Russian).
47. Gimaev R.Kh., Oznobikhina N.A., Shameeva O.V., Shatalova E.V. Markery elektricheskogo remodelirovaniya serdtsa u bol'nykh arterial'noy gipertoniey pozhilogo vozrasta v zavisimosti ot tabakokureniya [Markers of electrical heart remodeling in elderly patients with arterial hypertension associated with smoking]. *Materialy 51-y mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy meditsinskoy konferentsii* [Proceedings of the 51<sup>st</sup> Interregional Scientific and Practical Medical Conference]. Ulyanovsk; 2016: 43–44 (in Russian).
48. Gimaev R.Kh., Razin V.A., Ruzov V.I., Shameeva O.V., Arutyunyan N.O., Makeev K.Yu. Vliyanie antigipertenzivnoy monoterapii losartanom na protsessy elektricheskogo remodelirovaniya serdtsa u bol'nykh arterial'noy gipertoniey [Impact of antihypertensive monotherapy with losartan on electrical heart remodeling in patients with arterial hypertension]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2015; 2: 15–20 (in Russian).
49. Staerk L., Preis S.R., Lin H., Lubitz S.A., Ellinor P.T., Levy D., Benjamin E.J., Trinquart L. Protein Biomarkers and Risk of Atrial Fibrillation: The FHS. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2020; 13 (2): 77–87. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007607.



50. Zakirova N.E., Nizamova D.F., Zakirova A.N., Nikolaeva I.E. Uchastie insulinopodobnogo faktora rosta 1 v remodelirovanii miokarda u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu ishemicheskogo geneza [Insulin-like growth factor 1 in myocardial remodeling in patients with chronic heart failure of ischemic origin]. *Kardiosomatika*. 2019; 10 (2): 22 (in Russian).
51. Zakirova N.E., Nikolaeva I.E., Zakirova A.N., Nurtdinova E.G., Galieva E.Z., Nizamova D.F. Rol' insulinopodobnogo faktora rosta 1 v razvitiy protsessov remodelirovaniya miokarda u zhenshchin s arterial'noy gipertoniey i metabolicheskim sindromom [The role of insulin-like growth factor 1 in the development of myocardial remodeling processes in women with arterial hypertension and metabolic syndrome]. *Kardiosomatika*. 2018; 9 (3): 18–24 (in Russian).

*Received June 04, 2021; accepted September 19, 2021.*

### Information about the authors

**Razin Vladimir Aleksandrovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

**Nizamova Liliya Talgatovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ltnizamova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3376-689X>.

**Gnoevykh Valeriy Viktorovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Assistant Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

**Razina Inna Vladimirovna**, Gastroenterologist, City Clinic No. 1 named after S.M. Kirov. 432071, Russia, Ulyanovsk, Gagarin St., 20; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3794-2061>.

**Zhdanova Mariya Olegovna**, Cardiologist, Ulyanovsk Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care named after Honored Doctor of Russia E.M. Chuchkalov. 432063, Russia, Ulyanovsk, Koryukin St., 28; e-mail: mirinym@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4806-2564>.

**Bochkova Elena Gennad'evna**, Cardiologist, Central Clinical Medical Unit named after Honored Doctor of Russia V.A. Egorov. 432026, Russia, Ulyanovsk, Likhachev St., 12; e-mail: boc-elena@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9423-4526>.

**Polyanskaya Ol'ga Igorevna**, Reanimatologist, Moscow City Clinical Hospital named after the Bakhrushins Brothers, Moscow Department of Health. 107014, Russia, Moscow, Stromynka St., 7; e-mail: poi3605@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-7936>.

**Kurganova Yuliya Nikolaevna**, Cardiologist, Central Clinical Medical Unit named after Honored Doctor of Russia V.A. Egorov. 432026, Russia, Ulyanovsk, Likhachev St., 12; e-mail: uliasya-pantera@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2235-4462>.

### For citation

Razin V.A., Nizamova L.T., Gnoevykh V.V., Razina I.V., Zhdanova M.O., Bochkova E.G., Polyanskaya O.I., Kurganova Yu.N. Insulinopodobnyy faktor rosta-1: rol' v prognoze serdechno-sosudistoy patologii [Insulin-like growth factor 1: cardiovascular morbidity prognosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 4: 6–17. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-6-17 (in Russian).

УДК 616.12-008.3-073.96

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-18-31

## АНАЛИЗ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КАРДИОРИТМА И ДИСПЕРСИИ ИНТЕРВАЛА QT У АЛКОГОЛЬЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

П.В. Белогубов, В.И. Рузов, Р.Р. Шарафутдинова, К.Н. Белогубова,  
Е.И. Егоров, А. Чоциев, А.Д. Юлдашев, А.Б. Песков

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

*Цель* – изучение гендерных особенностей спектральных характеристик кардиоритма и дисперсии интервала Q-Tcd у алкогользависимых пациентов молодого возраста.

*Материалы и методы.* Обследовано 60 пациентов: 30 мужчин и 30 женщин, средний возраст 36,00 (33,75–40,00) и 37,50 (33,75–41,25) года соответственно. Контрольную группу составили здоровые лица: 15 мужчин в возрасте 35,00 (29,00–39,00) года и 15 женщин в возрасте 31,00 (28,00–40,00) года. Оценка вариабельности ритма сердца проводилась на аппарате ЭКГ высокого разрешения «Поли-Спектр 8/EX» (Россия) короткими записями длительностью 5 мин с дальнейшей выборкой спектральных показателей ритма сердца. Оценка дисперсии интервалов Q-Tcd и QTc проводилась на аппарате ЭКГ высокого разрешения «Поли-Спектр 8/EX» (Россия) в 12 стандартных отведениях, длительность записи составила 10 с. Концентрация этанола в крови определялась хроматографом Agilent 6850 (США).

*Результаты.* Данные по частоте и выраженности гетерогенности процессов реполяризации миокарда желудочков свидетельствуют о преобладании лиц с продолжительностью Q-Tcd более 70 мс среди мужчин и женщин в острый и абстинентный периоды по сравнению с числом пациентов с пограничными значениями Q-Tcd. Острый период характеризуется большим количеством пациентов с дисперсией Q-Tcd более 50 мс у мужчин по сравнению с женской группой. В абстинентный период число лиц с патологической дисперсией Q-Tcd увеличивается, причем несколько быстрее у лиц мужского пола. Также отмечается значительное снижение всех спектральных характеристик кардиоритма у алкогользависимых пациентов в острый и абстинентный периоды алкогольного воздействия на фоне преобладания симпатической составляющей (низкочастотные колебания сердечного ритма) над парасимпатической (высокочастотные колебания сердечного ритма). *Выводы.* Алкогольный эксцесс у пациентов молодого возраста без манифестной кардиальной патологии сопровождается снижением спектральных характеристик вариабельности ритма сердца и увеличением дисперсии интервала QT. У алкогользависимых мужчин присутствуют более выраженные нарушения процессов реполяризации, чем у алкогользависимых женщин. Гендерный анализ спектральных параметров показывает равнонаправленное снижение показателей у алкогользависимых мужчин и женщин в сравнении с лицами контрольных групп.

**Ключевые слова:** спектральные характеристики кардиоритма, ВРС, алкогольная зависимость, скорректированная дисперсия интервала Q-Tcd, скорректированный интервал QTc, интервал QT, дисперсия интервала Q-Td.

**Введение.** Изучению вариабельности ритма сердца (ВРС) при диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы посвящены многочисленные исследования. Анализ ВРС находит широкое применение при подборе оптимальной терапии с учетом вегетативного статуса организма [1]. По мнению В.В. Горбунова с соавт., у молодых пациентов с тяжелой алкогольной интоксикацией синдромом вегетативной дисфункции встречается в

86 % случаев, преимущественно с преобладанием симпатикотонии [2]. На негативное влияние алкоголя на ВРС указывает ряд авторов [3]. По мнению Карпуак V.M. et al. [4], изменения ВРС, связанные с хроническим употреблением алкоголя, имеют U-образную кривую и дозозависимы [5].

Дисфункция вегетативной нервной системы, выявляемая при исследовании ВРС у алкогользависимых пациентов молодого воз-

раста, изучена недостаточно полно [6]; исследования посвящены преимущественно определению характера нарушений при различных аритмиях [7] с целью стратификации риска возникновения жизнеугрожающих состояний [8].

В доступной литературе отсутствуют сведения о диагностическом значении анализа ВРС у алкогользависимых лиц молодого возраста без манифестной кардиальной патологии и связи ВРС с электрической неомогенностью миокарда.

Известно, что дисперсия интервала QT отражает механизмы электрофизиологических изменений сердца, которые связаны с нарушением процессов реполяризации и ассоциированы с аритмиями [9].

Изучение пространственной variability или дисперсии интервала QT в последние годы привлекает внимание исследователей, поскольку является простым и доступным методом, позволяющим с помощью стандартной ЭКГ судить о степени электрической гетерогенности миокарда и оценивать вероятность неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего ишемической болезни сердца [10–12].

В последнее время внимание исследователей направлено на изучение взаимосвязи гетерогенности процессов реполяризации миокарда желудочков с вегетативной регуляцией сердечного ритма в норме и патологии [13–15]. Одновременная оценка variability ритма сердца и дисперсии интервала QT повышает диагностическую возможность выявления аритмогенеза [15–17]. В литературе имеются единичные работы, посвященные комплексному изучению дисперсии интервала QT и ВРС у алкогользависимых пациентов молодого возраста без кардиальной патологии [18] с позиции стратификации риска возникновения аритмий [7, 8].

Теоретической предпосылкой проведения данного исследования послужили немногочисленные исследования, посвященные определению диагностического и прогностического значения оценки показателей ВРС при алкогольном поражении сердца у пациентов среднего и пожилого возраста [2, 19, 20].

Практический интерес представляет изучение вегетативной регуляции сердца у алко-

гользависимых лиц молодого возраста без манифестной кардиальной патологии для стратификации лиц с низкой variability сердечного ритма как маркером сердечной патологии.

Выбор методики спектрального анализа ВРС определяли данные литературы о наибольшей диагностической чувствительности и специфичности оценки спектральных показателей ВРС при коротких участках записи [7, 8]. Дополнительным преимуществом коротких записей является возможность достижения стационарности процесса, что позволяет избежать искажения результатов, связанных с эмоциональными помехами и артефактами [21].

**Цель исследования.** Изучение гендерных особенностей спектральных характеристик кардиоритма и дисперсии интервала Q-Tdc у алкогользависимых пациентов молодого возраста.

**Материалы и методы.** В проспективном исследовании принимали участие пациенты, поступившие на стационарное лечение в ГУЗ «Ульяновская областная клиническая наркологическая больница». В исследование вошли пациенты с острой интоксикацией алкоголем на момент поступления. У всех пациентов был синдром зависимости от алкоголя II стадии. Исследования проводились при поступлении пациентов в период острой интоксикации и в абстинентном состоянии, которое было диагностировано на следующий день при отсутствии содержания этанола в крови.

Критериями исключения из обследования являлись: возраст старше 44 лет, тяжёлая степень алкогольной интоксикации, наличие сердечно-сосудистых и соматических заболеваний в стадии обострения, нарушения ритма и проводимости сердца. Исключение сердечно-сосудистой патологии проводилось на основании отсутствия жалоб, заболеваний в анамнезе, а также на основании данных инструментально-лабораторного исследования.

Перед проведением обследования от всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство и обработку персональных данных. Проведение данного исследования одобрено этической комиссией ГУЗ «Ульяновская областная клиническая наркологическая больница».

Основная группа исследования состояла из 60 пациентов: 30 мужчин и 30 женщин. Средний возраст женщин составил 36,00 (33,75–40,00) года, мужчин – 37,50 (33,75–41,25) года. В контрольную группу вошли здоровые лица: 15 мужчин в возрасте 35,00 (29,00–39,00) года и 15 женщин в возрасте 31,00 (28,00–40,00) года.

Средняя продолжительность алкогольного эксцесса до поступления в стационар – 14,0 (7,0–22,5) дня у женщин и 14,5 (9,5–30,0) дня у мужчин. Стаж злоупотребления алкоголем составлял 10,5 (7,0–14,25) года у мужчин и 8,0 (6,75–14,25) года у женщин.

Всем участникам проводились общеклинические и электрокардиографические исследования. Оценка вариабельности ритма сердца осуществлялась на 12-канальном электрокардиографе «Поли-Спектр-8/ЕХ» (Россия) в стандартных отведениях короткими записями по 5 мин в соответствии с международным стандартом [22]. Обследование проводилось не ранее чем через 1,5–2 ч после еды, в комнате, в которой поддерживалась постоянная температура 20–22 °С. Перед началом исследования пациенты проходили период адаптации к окружающим условиям в течение 5–10 мин. Запись ВРС производилась в положении лежа на спине, при спокойном дыхании, в тишине [23].

Оценивались следующие спектральные характеристики кардиоритма:

общая мощность спектра (total power, TP), которая отражает общую вариабельность сердечного ритма [24–26];

высокочастотный компонент ритма сердца (high frequency, HF), показывающий активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) [24–35];

низкочастотный компонент ритма сердца (low frequency, LF), отражающий активность симпатического отдела ВНС [22, 23, 25, 26], изменение активности которого обусловлено механизмами регуляции сосудистого тонуса [33, 36, 40];

отношение мощности LF к мощности HF (LF/HF). На основании этого показателя можно оценить соотношение влияния симпатического и парасимпатического отделов ВНС на сердечный ритм, т.е. их баланс [24–26, 30–32, 35–38];

очень низкочастотный компонент ритма сердца (very low frequency, VLF), который демонстрирует прямое или косвенное влияние на ритм сердца нейрогуморальных факторов (ангиотензина 2, адреналина, норадреналина немедиаторного происхождения) [31, 34, 37].

Оценка дисперсии интервала QT проводилась на аппарате ЭКГ высокого разрешения «Поли-Спектр 8/ЕХ» (Россия) в 12 стандартных отведениях, длительность записей составила 10 с. За патологические параметры принимались дисперсия QT более 50 мс и интервала QTc более 430 мс для мужчин и 450 мс для женщин [41–46].

Концентрация этанола в крови определялась хромографом Agilent 6850 (США).

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи статистического пакета SPSS версии 24.0. Результаты оценок показателей представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Для определения значимости различий между двумя наблюдениями использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. При сравнении величин, выраженных в процентах, статистическая значимость различий определялась с помощью Z-критерия. Различия между сравниваемыми показателями считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В табл. 1 представлена гендерная оценка спектральных характеристик кардиоритма в различные периоды алкогольного эксцесса. Обращает на себя внимание значительное снижение всех спектральных параметров ВРС у алкоголезависимых пациентов по сравнению с контрольной группой как в острый, так и в абстинентный периоды алкогольного эксцесса. Достоверных гендерных различий в выраженности снижения спектральных параметров ВРС в острый и абстинентный периоды не установлено, однако у мужчин общая мощность спектра характеризовалась большей тенденцией к снижению по сравнению с женщинами (202,50 vs 351,50 мс<sup>2</sup>) преимущественно за счет снижения симпатической (67,00 vs 85,00 мс<sup>2</sup>) и парасимпатической (17,30 vs 37,50 мс<sup>2</sup>) составляющих. Изменения вегетативной регуляции сердечного ритма в абстинентный период характеризовались увеличением общей мощ-

ности спектра, более выраженным у мужчин (577,00 vs 415,50 мс<sup>2</sup>) за счет симпатической составляющей (137,50 vs 112,00 мс<sup>2</sup>), различия в приросте общей мощности спектра составляли 161,5 мс<sup>2</sup>, а симпатической активности –

25,5 мс<sup>2</sup>. Следует отметить, что, несмотря на положительную динамику, показатели ВРС в абстинентный период сохранялись достоверно более низкими, чем у лиц контрольной группы.

Таблица 1  
Table 1

**Выраженность спектральных характеристик кардиоритма  
в разные периоды алкогольного эксцесса**  
**Severity of spectral characteristics of heart rate fluctuations  
in patients with alcohol dependence in acute and withdrawal periods**

Параметр Parameter	Контрольная группа Control group		Алкогользависимые пациенты Alcohol dependent patients				p<0,05
	Мужчины Men (n=15)	Женщины Women (n=15)	Мужчины Men (n=30)		Женщины Women (n=30)		
			Острый период Acute period	Абстинентный период Withdrawal period	Острый период Acute period	Абстинентный период Withdrawal period	
TP, мс <sup>2</sup> TP, ms <sup>2</sup>	2471,00 (1408,00– 4177,00)	3682,00 (1924,00– 5453,00)	202,50 (166,00– 730,75)	577,00 (208,75– 1543,75)	351,00 (111,75– 788,75)	415,50 (323,25– 1023,25)	P1, P2, P3, P4
VLF, мс <sup>2</sup> VLF, ms <sup>2</sup>	1120,00 (783,00– 1780,00)	1187,00 (544,00– 1888,00)	162,00 (67,50– 548,25)	273,50 (92,50– 690,25)	134,00 (71,00– 364,00)	220,50 (153,00– 534,00)	P1, P2, P3, P4
LF, мс <sup>2</sup> LF, ms <sup>2</sup>	515,00 (355,00– 1150,00)	818,00 (532,00– 1159,00)	67,00 (34,00– 148,00)	137,50 (80,50– 367,50)	85,00 (22,00– 256,00)	112,00 (68,00– 323,00)	P1, P2, P3, P4, P6
HF, мс <sup>2</sup> HF, ms <sup>2</sup>	883,00 (232,00– 1734,00)	1532,00 (604,00– 2146,00)	17,30 (8,00– 98,00)	68,00 (17,95– 274,00)	37,50 (9,00– 95,75)	81,50 (28,50– 192,00)	P1, P2, P3, P4, P6
LF/HF	0,89 (0,38– 1,80)	0,46 (0,39– 0,75)	2,84 (1,58– 5,93)	2,15 (1,28– 5,12)	2,55 (1,28– 5,88)	1,65 (0,85– 3,93)	P1, P2, P3, P4
%-VLF	36,00 (30,00– 58,00)	30,00 (25,00– 44,00)	63,50 (46,75– 76,50)	51,50 (35,75– 69,25)	57,00 (36,00– 69,00)	55,50 (33,75– 65,25)	P1, P2, P4
%-LF	26,00 (19,00– 32,00)	23,00 (16,00– 35,00)	23,45 (17,00– 37,00)	27,50 (20,75– 42,25)	27,50 (21,00– 36,00)	24,50 (20,00– 38,00)	
%-HF	34,00 (14,00– 49,00)	37,00 (33,00– 51,00)	9,50 (3,75– 16,00)	4,00 (4,00– 9,25)	11,50 (6,75– 19,50)	17,00 (6,00– 30,50)	P1, P2, P3, P4, P5

**Примечание.** P1 – статистически значимые различия между контрольной и алкогользависимой группами мужчин в стадию острой интоксикации; P2 – статистически значимые различия между контрольной и алкогользависимой группами женщин в стадию острой интоксикации; P3 – статистически значимые различия между контрольной и алкогользависимой группами мужчин в абстинентный период; P4 – статистически значимые различия между контрольной и алкогользависимой группами женщин в абстинентный период; P5 – статистически значимые различия между алкогользависимыми мужчинами и женщинами

в абстинентный период; P6 – статистически значимые различия между алкогользависимыми мужчинами в острый и абстинентный период. %-LF – относительная мощность LF; %-HF – относительная мощность HF; %-VLF – относительная мощность VLF.

**Note.** P1 – statistically significant differences between control and alcohol-dependent groups of men with acute intoxication ( $p<0.05$ ); P2 – statistically significant differences between control and alcohol-dependent groups of women with acute intoxication ( $p<0.05$ ); P3 – statistically significant differences between control and alcohol-dependent groups of men during the withdrawal period ( $p<0.05$ ); P4 – statistically significant differences between control and alcohol-dependent groups of women during the withdrawal period ( $p<0.05$ ); P5 – statistically significant differences between alcohol-dependent groups of men and women during the withdrawal period ( $p<0.05$ ); P6 – statistically significant differences between alcohol-dependent men during acute and withdrawal periods ( $p<0.05$ ). P – total power; LF – low-frequency; HF – high-frequency; VLF – very low frequency.

Оценка выраженности дисперсии скорректированного интервала QT в острый и абстинентный периоды алкогольной интоксикации представлена в табл. 2. Данные свидетельствуют о преобладании лиц с продолжительностью Q-Tcd более 70 мс среди мужчин и женщин в острый и абстинентный периоды по сравнению с числом пациентов с погранич-

ными значениями Q-Tcd. Острый период отмечается большим количеством пациентов с дисперсией Q-Tcd более 50 мс среди мужчин по сравнению с женской группой. В абстинентный период число лиц с патологической дисперсией Q-Tcd увеличивалось, причем несколько больше у лиц мужского пола.

Таблица 2  
Table 2

**Частота встречаемости электрической негетомогенности миокарда  
в различные периоды алкогольного эксцесса, %**  
**Frequency of myocardial electrical inhomogeneity  
during different periods of alcohol withdrawal (%)**

Выраженность электрической негетомогенности: интервал Q-Tcd, мс Electrical inhomogeneity severity: Q-Tcd interval, ms	Женщины Women (n=30)		Мужчины Men (n=30)	
	Острая интоксикация этанолом при поступлении Acute ethanol intoxication on admission	Абстинентный период в клинике (госпитальный) Withdrawal period in the clinic (hospital)	Острая интоксикация этанолом при поступлении Acute ethanol intoxication on admission	Абстинентный период в клинике (госпитальный) Withdrawal period in the clinic (hospital)
Более 70 Q-Tcd interval > 70 ms	33	47	50	53
50–70 Q-Tcd interval = 50–70 ms	20	20	27	17
Менее 50 Q-Tcd interval < 50 ms	47	33	23	30

До настоящего времени патофизиологические механизмы увеличения дисперсии QT окончательно не установлены [44]. По мнению большинства исследователей, дисперсия интервала QT относится к маркерам негетомогенности реполяризации и имеет прогностическое значение в определении риска развития аритмической смерти [47–50].

Одной из возможных причин увеличения дисперсии QT у алкогользависимых пациентов молодого возраста без манифестной кардиальной патологии могут быть метаболические изменения в кардиомиоцитах, отражающиеся в нарушении электромеханического сопряжения [51]. Известно, что дисперсия QT зависит от величины венозного возврата,

который может быть обусловлен обильным приёмом жидкости при алкогольном эксцессе, вызывающим увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ, которое в свою очередь сопровождается снижением механического напряжения в кардиомиоците и влияет на степень расслабления миокарда [52]. На снижение показателей ВРС при увеличении объема полости ЛЖ указывают и другие авторы [53, 54].

Изменения интервала QT у мужчин и женщин в периоды алкогольного эксцесса сопровождаются снижением спектральных показателей ВРС.

В нашем исследовании концентрация этанола в крови пациентов составляла 1,50 (1,11–1,85) г/л у мужчин и 1,57 (0,96–2,03) г/л у женщин, что по общепринятой классификации соответствует границе между лёгкой и средней степенью алкогольного опьянения [55]. Сравнительный анализ спектральных параметров ВРС у пациентов свидетельствует о преобладании гиперсимпатикотонии у мужчин и женщин в острый и абстинентный периоды, что свидетельствует об отсутствии гендерных различий в нарушении вегетативной регуляции сердечного ритма при алкогольном эксцессе легкой и средней степени тяжести.

О повышении симпатических влияний на сердечный ритм свидетельствует рост показателя LF/HF [24, 26, 56]. Несмотря на недостаточность сведений о факторах и механизмах, влияющих на мощность VLF [29], считается, что активация симпатических влияний сопровождается снижением данного показателя, что во многом определяется действием надсегментарных (гипоталамических) центров ВНС и гуморальных факторов (адреналин, норадреналин, ангиотензин 2). По мнению И.В. Сорокина с соавт., спектральные характеристики VLF отражают влияние центральных (симпатических) составляющих на функцию пейсмейкеров через метасимпатические внутрисердечные механизмы регуляции [57].

Таким образом, алкогольный эксцесс у пациентов молодого возраста без манифестной кардиальной патологии сопровождается снижением спектральных характеристик вариабельности ритма сердца и увеличением дисперсии интервала QT. Наблюдаются гендерные различия по частоте и выраженности гетерогенности процессов реполяризации миокарда желудочков в острый и абстинентный периоды алкогольного воздействия. Анализ спектральных характеристик кардиоритма представляет практический интерес как метод донозологической неинвазивной диагностики нарушений вегетативной регуляции сердечной деятельности у алкогользависимых лиц молодого возраста без манифестной кардиальной патологии.

#### **Выводы:**

1. Алкогольный эксцесс у пациентов молодого возраста без манифестной кардиальной патологии сопровождается снижением спектральных характеристик вариабельности ритма сердца и увеличением дисперсии интервала QT в острый и абстинентный периоды.

2. Негомогенность процессов реполяризации миокарда у алкогользависимых пациентов молодого возраста ассоциирована с нарушениями вегетативной регуляции сердца.

3. Алкогольиндуцированные нарушения вегетативной регуляции сердца характеризуются преобладанием в спектральной структуре сердечного ритма низкочастотных и очень низкочастотных колебаний на фоне снижения высокочастотного компонента.

4. У алкогользависимых мужчин нарушения процессов реполяризации являются более выраженными, чем у алкогользависимых женщин. Гендерный анализ спектральных параметров показывает равнонаправленное снижение показателей у алкогользависимых мужчин и женщин в сравнении с лицами контрольной группы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. *Алейникова Т.В.* Вариабельность сердечного ритма (обзор литературы). Проблемы здоровья и экологии. 2012; 1 (31): 17–23.
2. *Горбунов В.В., Говорин А.В., Зайцев Д.Н., Алексеев С.А.* Вегетативные нарушения при остром алкогольном поражении сердца. Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2006; 1 (47): 108.
3. *Ralevski E., Petrakis I.* Trauma- and Stress-Induced Craving for Alcohol in Individuals without PTSD. Alcohol and Alcoholism. 2019; 55 (1): 37–43.
4. *Karpyak V.M., Romanowicz M., Schmidt J.E., Lewis K.A.* Characteristics of heart rate variability in alcohol-dependent subjects and nondependent chronic alcohol users. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2014; 38 (1): 9–26.
5. *Spaak J., Tomlinson G., McGowan C.L., Soleas G.J., Morris B.L., Picton P., Notarius C.F., Floras J.S.* Dose-related effects of red wine and alcohol on heart rate variability. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2010; 298 (6): 2226–2231.
6. *Зайцев Д.Н.* Патогенетическое значение изменений жирнокислотного состава липидов крови и вариабельности ритма сердца у больных острым алкогольным поражением миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита; 2004.
7. *Janszky I., Ericson M., Blom M., Georgiades A., Mgnusson J-O., Ahnve S.* Wine Drinking Is Associated With Increased Heart Rate Variability In Women With Coronary Heart Disease. Heart. 2005; 91: 314–318.
8. *Говорин А.В., Горбунов В.В., Зайцев Д.Н., Алексеев С.А.* Прогнозирование аритмий методом временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца у больных с тяжелым отравлением алкоголем. Российский кардиологический журнал. 2004; (4): 14–17.
9. *Довгалевский П.Я.* Влияние синусовой аритмии на показатели временной дисперсии интервала QT у практически здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6 (7): 41–46.
10. *Никитин Ю.П., Кузнецов А.А.* Дисперсия интервала QT. Кардиология. 1998; 5: 58–63.
11. *Sporton S.C., Taggart P., Sutton P.M.* Acute ishemia: a dynamic influence on QT dispersion. Lancet. 1997; 349 (9048): 306–309.
12. *Bruyne M.C., Hoes A.W., Kors J.A.* QTc dispersion as predicts cardiac mortality in the elderly. Circulation. 1998; 97: 467–472.
13. *Лутфуллин И.Я., Садыкова Д.И., Альметова Р.Р.* Дисперсия интервала QT и показатели вариабельности ритма сердца юных хоккеистов. Здоровье семьи – 21 век. 2012; 4 (4): 9.
14. *Кудря О.Н.* Особенности срочной адаптации сердечно-сосудистой системы спортсменов с различным исходным вегетативным тонусом при ортостатическом тестировании. Вестник Томского государственного педагогического университета. 2011; 5: 55–61.
15. *Шлык Н.И.* Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов: монография. Ижевск: Удмуртский университет; 2009. 255.
16. *Новикова Д.С., Попкова Т.В., Лисицына Т.А., Насонов Е.Л.* Перспективы определения вариабельности ритма сердца и длительности интервала QT при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2010; 5: 54–66.
17. *Царева В.М.* Вегетативная регуляция сердечной деятельности, дисперсия скорректированного интервала QT и эктопическая активность миокарда у больных артериальной гипертензией с отягощенной наследственностью: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск; 2005. 40.
18. *Зайцев Д.Н.* Вариабельность ритма сердца и диастолическая дисфункция левого желудочка у больных хроническим простатитом. Архив внутренней медицины. 2014; 4: 39–43.
19. *Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дмитриева С.Л.* Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 2011; 3-4: 60–70.
20. *Schmidt H., Müller-Werdan U., Hoffmann T.* Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. Crit. Care Med. 2005; 33 (9): 1994–2002.
21. *Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Рева С.В., Демидова М.М.* Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. СПб.: Инкарт; 2004. 80.
22. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of Measurement. Physiological interpretation and clinical use. Circulation. 1996; 93: 1043–1065.



23. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Вестник аритмологии. 2001; 24: 65.
24. Acharya U. Heart rate variability: a review. Med. Bio Eng. Comput. 2006; 44: 1031–1051.
25. Malik M. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology: Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Eur. Heart J. 1996; 17: 354.
26. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss med. wklly. 2004; 134: 514–522.
27. Березный Е.А., Рубин А.М., Утехина Г.А. Практическая кардиоритмография. СПб.: Нео; 2005. 143.
28. Грибанов А.В., Волокитина Т.В., Леус Э.В. Variability сердечного ритма: анализ и интерпретация: методические рекомендации. Архангельск: Поморский госуниверситет им. М.В. Ломоносова; 2001. 16.
29. Котельников С.А. Variability ритма сердца: представления о механизмах. Физиология человека. 2002; 28 (1): 130–143.
30. Медведев М.А. Значимость личностных особенностей при интерпретации показателей спектральных составляющих сердечного ритма. Физиология человека. 2002; 28 (3): 54–60.
31. Михайлов В.Н. Variability ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново; 2000. 182.
32. Остроумова О.Д. Спектральный анализ колебаний частоты сердечных сокращений у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2000; 26 (6): 64–71.
33. Bieniaszewski L. Spectrum analysis of heart rate. A method of studying the role of the autonomic nervous system in the regulation of blood circulation. Kardiol. Pol. 1991; 35 (9): 165–169.
34. Miyamoto M. Heart rate variability. Nihon Rinsho. 1992; 50 (4): 717–722.
35. Жемайтите Д.И. Вегетативная регуляция синусового ритма сердца у здоровых и больных. Анализ сердечного ритма. Вильнюс; 1982: 22–32.
36. Жемайтите Д.И. Связь реакции сердечного ритма на пробу активного ортостаза с характеристиками центральной гемодинамики. Физиология человека. 1989; 15 (2): 30–47.
37. Akselrod S. Components of heart rate variability. Heart rate variability. N.Y.: Armonk; 1995: 146–164.
38. Malliani A., Lombardi P., Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. Br. Heart J. 1994; 71: 1–2.
39. Явлов И.С., Грацианский Н.А., Зуиков Ю.А. Variability ритма сердца при острых коронарных синдромах: значения для оценки и прогноза заболевания. Ч. I. Кардиология. 1997; 2: 61–68.
40. Явлов И.С., Грацианский Н.А., Зуиков Ю.А. Variability ритма сердца при острых коронарных синдромах: значения для оценки и прогноза заболевания. Ч. II. Кардиология. 1997; 3: 74–81.
41. Лиманкина И.Н. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. Вестник аритмологии. 2008; 52: 66–71.
42. Тайжанова Д.Ж., Романюк Ю.Л. Синдром удлиненного интервала QT: вопросы диагностики и лечения. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 3 (2): 218–221.
43. Остроумова О.Д. Удлинение интервала QT. Русский медицинский журнал. 2001; 18: 750–753.
44. Киркина Н.Ю., Вольнягина А.С. Синдром удлиненного интервала QT. Клиническая медицина и фармакология. 2018; 1: 2–10.
45. Делягин В.М., Тихомирова Е.А., Демидова Ю.В. Синдром удлиненного интервала QTc. Медицинский совет. 2012; 10: 52–55.
46. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала QT (обзор). Кардиология. 1998; 5: 58–63.
47. Higham P.D., Furniss S.S., Campbell R.W. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. Br. Heart J. 1995; 73: 32–36.
48. Bluzaitė I., Brazdionyte J., Zaliūnas R. QT dispersion and heart rate variability in sudden death risk stratification in patients with ischemic heart disease. Medicina. 2006; 42 (6): 450–454.
49. Zabel M., Klingenhöben T., Franz M.R., Hohnloser S.H. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. Circulation. 1998; 97: 2543–2550.
50. Day C.P., McComb J.M., Campbell R.W. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT syndrome. Br. Heart J. 1990; 63: 342–344.
51. Гайтон А.Г. Медицинская физиология. Москва: Логосфера; 2008. 1296.

52. Addison P.S. Wavelet transforms and the ECG: a review. *Physiol. Meas.* 2005; 26: 155–199.
53. Кадуси Р. Вариабельность ритма сердца и дисперсия интервала QT ЭКГ при ремоделировании миокарда и желудочковых аритмиях. *Крымский терапевтический журнал.* 2011; 2 (17): 116–121.
54. Багадаева Е.Ю. Дисперсия QT и QTc у больных с острым коронарным синдромом спустя один час после реперфузии миокарда. *Сибирский медицинский журнал.* 2013; 4: 76–79.
55. Вторушина Ю.С. Состояние опьянения в системе норм общей и особенной частей УК РФ. *Сибирский юридический вестник.* 2018; 2: 71–75.
56. Хлыбова С.В. Вариабельность сердечного ритма у женщин при физиологическом и осложненном течении беременности. *Физиология человека.* 2008; 34 (5): 97–105.
57. Сорокин О.В., Ефименко В.Г., Титенко А.В., Тарасов Е.А., Соколов А.В. Спектральные характеристики QT-TQ дисперсии у подростков при проведении ортостатической пробы. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2013; 1: 32.

Поступила в редакцию 19.06.2021; принята 14.11.2021.

#### Авторский коллектив

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

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

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

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

**Егоров Евгений Игоревич** – студент 3-го курса медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: egorovvevg@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7060-792X>.

**Чоциев Атамырат** – студент 4-го курса медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: atamurat2017@icloud.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6172-9212>.

**Юлдашев Али Джахангирович** – студент 4-го курса медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: alihan.yoldashev@gmail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3153-6380>.

**Песков Андрей Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, декан факультета последипломного медицинского и фармацевтического образования, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: abp\_sim@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>.

#### Образец цитирования

Белогубов П.В., Рузов В.И., Шарафутдинова Р.Р., Белогубова К.Н., Егоров Е.И., Чоциев А., Юлдашев А.Д., Песков А.Б. Анализ гендерных различий спектральных характеристик кардиоритма и дисперсии интервала QT у алкогользависимых пациентов молодого возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2021; 4: 18–31. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-18-31.

## ANALYSIS OF GENDER DIFFERENCES IN SPECTRAL CHARACTERISTICS OF HEART RATE AND QT DISPERSION IN YOUNG ALCOHOL-DEPENDENT PATIENTS

P.V. Belogubov, V.I. Ruzov, R.R. Sharafutdinova, K.N. Belogubova,  
E.I. Egorov, A. Choshchiev, A.D. Yuldashev, A.B. Peskov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*The aim of the paper is to study gender differences in spectral characteristics of heart rate and Q-Tcd dispersion in young alcohol-dependent patients.*

*Materials and Methods.* The authors examined 60 patients: 30 men and 30 women, their average age was 36.00 (33.75–40.00) and 37.50 (33.75–41.25) years old, respectively. The control group was composed of healthy individuals: 15 men aged 35.00 (29.00–39.00) years old and 15 women aged 31.00 (28.00–40.00) years old. Evaluation of heart rate variability was carried out on a high-resolution ECG apparatus "Poly-Spectrum 8/EX" (Russia), 5-minute recordings were made with further sampling of spectral heart rate indicators. Q-Tcd and QTc dispersion was assessed using a high-resolution ECG device "Poly-Spectrum 8/EX" (Russia) in 12 standard leads lasting 10 seconds each. Agilent 6850 chromograph (USA) was used to estimate blood ethanol concentration.

*Results.* The data on the frequency and severity of the heterogeneity of ventricular myocardium repolarization indicated that men and women with Q-Tcd >70 ms in acute and withdrawal periods dominated over those with borderline Q-Tcd values. The acute period was characterized by a larger number of males with Q-Tcd dispersion >50 ms if compared with women. During the withdrawal period, the number of patients with pathological Q-Tcd dispersion increased. Moreover, the pathology was more obvious in males. There was also a significant decrease in all spectral characteristics of the heart rate in alcohol-dependent patients in the acute and withdrawal periods against the predominance of the sympathetic component (low-frequency heart rate fluctuations) over the parasympathetic one (high-frequency heart rate fluctuations).

*Conclusions.* Alcohol excess in young patients without overt cardiac pathology is accompanied by a decrease in spectral characteristics of heart rate variability and an increase in the QT dispersion. Alcohol-dependent men have more pronounced abnormalities of the repolarization processes than alcohol-dependent women. Gender analysis of spectral parameters shows an equally directional decrease in parameters in alcohol-dependent men and women in comparison with the control group.

**Key words:** spectral characteristics of heart rate variability, HRV, alcohol dependence, corrected Q-Tcd dispersion, corrected QTc interval, QT interval, Q-Td dispersion.

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

### References

1. Aleynikova T.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma (obzor literatury) [Heart rate variability (literature review)]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2012; 1 (31): 17–23 (in Russian).
2. Gorbunov V.V., Govorin A.V., Zaytsev D.N., Alekseev S.A. Vegetativnye narusheniya pri ostrom alkogol'nom porazhenii serdtsa [Vegetative disorders in acute alcoholic cardiomyopathy]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2006; 1 (47): 108 (in Russian).
3. Ralevski E., Petrakis I. Trauma- and Stress-Induced Craving for Alcohol in Individuals without PTSD. *Alcohol and Alcoholism*. 2019; 55 (1): 37–43.
4. Karpyak V.M., Romanowicz M., Schmidt J.E., Lewis K.A. Characteristics of heart rate variability in alcohol-dependent subjects and nondependent chronic alcohol users. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2014; 38 (1): 9–26.
5. Spaak J., Tomlinson G., McGowan C.L., Soleas G.J., Morris B.L., Picton P., Notarius C.F., Floras J.S. Dose-related effects of red wine and alcohol on heart rate variability. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010; 298 (6): 2226–2231.
6. Zaytsev D.N. *Patogeneticheskoe znachenie izmeneniy zhirnokislotojnogo sostava lipidov krovi i variabel'nosti ritma serdtsa u bol'nykh ostrym alkogol'nym porazheniem miokarda* [Pathogenetic significance of changes in the fatty acid composition of blood lipids and heart rate variability in patients with acute alcoholic myocardial injury]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Chita; 2004 (in Russian).

7. Janszky I., Ericson M., Blom M., Georgiades A., Mgnusson J-O., Ahnve S. Wine Drinking Is Associated With Increased Heart Rate Variability In Women With Coronary Heart Disease. *Heart*. 2005; 91: 314–318.
8. Govorin A.V., Gorbunov V.V., Zaytsev D.N., Alekseev S.A. Prognozirovaniye aritmiy metodom vremennogo i spektral'nogo analiza variabel'nosti ritma serdtsa u bol'nykh s tyazhelym otravleniem alkogolem [Prediction of arrhythmias by temporal and spectral analysis of heart rate variability in patients with severe alcohol poisoning]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2004; (4): 14–17 (in Russian).
9. Dovgalevskiy P.Ya. Vliyanie sinusovoy aritmii na pokazateli vremennoy dispersii intervala QT u prakticheski zdorovykh lits i bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Influence of sinus arrhythmia on the parameters of temporal QT interval dispersion in practically healthy individuals and patients with coronary heart disease]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2007; 6 (7): 41–46 (in Russian).
10. Nikitin Yu.P., Kuznetsov A.A. Dispersiya intervala QT [QT dispersion]. *Kardiologiya*. 1998; 5: 58–63 (in Russian).
11. Sporton S.C., Taggart P., Sutton P.M. Acute ischemia: a dynamic influence on QT dispersion. *Lancet*. 1997; 349 (9048): 306–309.
12. Bruyne M.C., Hoes A.W., Kors J.A. QTc dispersion as predicts cardiac mortality in the elderly. *Circulation*. 1998; 97: 467–472.
13. Lutfullin I.Ya., Sadykova D.I., Al'metova R.R. Dispersiya intervala QT i pokazateli variabel'nosti ritma serdtsa yunyykh khokkeistov [Dispersion of the QT interval and parameters of heart rate variability in young hockey players]. *Zdorov'e sem'i – 21 vek*. 2012; 4 (4): 9 (in Russian).
14. Kudrya O.N. Osobennosti srochnoy adaptatsii serdechno-sosudistoy sistemy sportsmenov s razlichnym iskhodnym vegetativnym tonusom pri ortostaticheskom testirovanii [Peculiarities of urgent adaptation of the cardiovascular system in athletes with different initial autonomic tone during orthostatic testing]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2011; 5: 55–61 (in Russian).
15. Shlyk N.I. *Serdechnyy ritm i tip regulyatsii u detey, podrostkov i sportsmenov*: monografiya [Heart rate and regulation type in children, adolescents and athletes: Monograph]. Izhevsk: Udmurtskiy universitet; 2009. 255 (in Russian).
16. Novikova D.S., Popkova T.V., Lisitsyna T.A., Nasonov E.L. Perspektivy opredeleniya variabel'nosti ritma serdtsa i dlitel'nosti intervala QT pri revmatoidnom artrite i sistemnoy krasnoy volchanke [Prospects for determining heart rate variability and QT interval duration in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010; 5: 54–66 (in Russian).
17. Tsareva V.M. *Vegetativnaya regulyatsiya serdechnoy deyatel'nosti, dispersiya korigirovannogo intervala QT i ektopicheskaya aktivnost' miokarda u bol'nykh arterial'noy gipertoniei s otyagoshchennoy nasledstvennost'yu* [Autonomic regulation of cardiac activity, dispersion of the corrected QT interval and ectopic myocardium activity in patients with arterial hypertension associated with burdened heredity]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Smolensk; 2005. 40 (in Russian).
18. Zaytsev D.N. Variabel'nost' ritma serdtsa i diastolicheskaya disfunktsiya levogo zheludochka u bol'nykh khronicheskim prostatitom [Heart rate variability and left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic prostatitis]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2014; 4: 39–43 (in Russian).
19. Khodyrev G.N., Khlybova S.V., Tsirkin V.I., Dmitrieva S.L. Metodicheskie aspekty analiza vremennykh i spektral'nykh pokazateley variabel'nosti serdechnogo ritma (obzor literatury) [Methodological aspects of the analysis of temporal and spectral indicators of heart rate variability (literature review)]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2011; 3-4: 60–70 (in Russian).
20. Schmidt H., Müller-Werdan U., Hoffmann T. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit. Care Med*. 2005; 33 (9): 1994–2002.
21. Zemtsovskiy E.V., Tikhonenko V.M., Reva S.V., Demidova M.M. *Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya vegetativnoy nervnoy sistemy* [Functional diagnostics of autonomic nervous system]. St. Petersburg: Inkart; 2004. 80 (in Russian).
22. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of Measurement. Physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043–1065.
23. Baevskiy R.M. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem [Analysis of heart rate variability by various electrocardiographic systems]. *Vestnik aritmologii*. 2001; 24: 65 (in Russian).

24. Acharya U. Heart rate variability: a review. *Med. Bio Eng. Comput.* 2006; 44: 1031–1051.
25. Malik M. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology: Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354.
26. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss. med. wkly.* 2004; 134: 514–522.
27. Bereznyy E.A., Rubin A.M., Utekhina G.A. *Prakticheskaya kardioritmografiya* [Practical cardi-orthymography]. St. Petersburg: Neo; 2005. 143 (in Russian).
28. Griбанov A.V., Volokitina T.V., Leus E.V. *Variabel'nost' serdechnogo ritma: analiz i interpretatsiya: metodicheskie rekomendatsii* [Heart rate variability: Analysis and interpretation: Guidelines]. Arkhangel'sk: Pomorskiy gosuniversitet im. M.V. Lomonosova; 2001. 16 (in Russian).
29. Kotel'nikov S.A. Variabel'nost' ritma serdtsa: predstavleniya o mekhanizmax [Heart rate variability: Mechanisms]. *Fiziologiya cheloveka.* 2002; 28 (1): 130–143 (in Russian).
30. Medvedev M.A. Znachimost' lichnostnykh osobennostey pri interpretatsii pokazateley spektral'nykh sostavlyayushchikh serdechnogo ritma [Personality traits in interpreting the parameters of spectral heart rate components]. *Fiziologiya cheloveka.* 2002; 28 (3): 54–60 (in Russian).
31. Mikhaylov V.N. *Variabel'nost' ritma serdtsa. Opyt prakticheskogo primeneniya metoda* [Heart rate variability. Case-study]. Ivanovo; 2000. 182 (in Russian).
32. Ostroumova O.D. Spektral'nyy analiz kolebaniy chastoty serdechnykh sokrashcheniy u bol'nykh essential'noy arterial'noy gipertenzii [Spectral analysis of heart rate fluctuations in patients with essential arterial hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2000; 26 (6): 64–71 (in Russian).
33. Bieniaszewski L. Spectrum analysis of heart rate. A method of studying the role of the autonomic nervous system in the regulation of blood circulation. *Kardiol. Pol.* 1991; 35 (9): 165–169.
34. Miyamoto M. Heart rate variability. *Nihon Rinsho.* 1992; 50 (4): 717–722.
35. Zhemaytite D.I. Vegetativnaya regulyatsiya sinusovogo ritma serdtsa u zdorovykh i bol'nykh [Vegetative regulation of sinus heart rhythm in healthy and sick]. *Analiz serdechnogo ritma.* Vil'nyus; 1982: 22–32 (in Russian).
36. Zhemaytite D.I. Svyaz' reaktsii serdechnogo ritma na probu aktivnogo ortostaza s kharakterami tsentral'noy gemodinamiki [Correlation of heart rate to the test of active orthostasis with central hemodynamics]. *Fiziologiya cheloveka.* 1989; 15 (2): 30–47 (in Russian).
37. Akselrod S. *Components of heart rate variability.* Heart rate variability. N.Y.: Armonk; 1995: 146–164.
38. Malliani A., Lombardi P., Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br. Heart J.* 1994; 71: 1–2.
39. Yavelov I.S., Gratsianskiy N.A., Zuykov Yu.A. Variabel'nost' ritma serdtsa pri ostrykh koronarnykh sindromakh: znacheniya dlya otsenki i prognoza zabolevaniya [Heart rate variability in acute coronary syndromes: Implications for disease assessment and prognosis]. *Ch. I. Kardiologiya.* 1997; 2: 61–68 (in Russian).
40. Yavelov. I.S., Gratsianskiy N.A., Zuykov Yu.A. Variabel'nost' ritma serdtsa pri ostrykh koronarnykh sindromakh: znacheniya dlya otsenki i prognoza zabolevaniya [Heart rate variability in acute coronary syndromes: Implications for disease assessment and prognosis]. *Ch. II. Kardiologiya.* 1997; 3: 74–81 (in Russian).
41. Limankina I.N. Sindrom udlinennogo intervala QT i problemy bezopasnosti psikhofarmakoterapii [Long QT syndrome and safety problems of psychopharmacotherapy]. *Vestnik aritmologii.* 2008; 52: 66–71 (in Russian).
42. Tayzhanova D.Zh., Romanyuk Yu.L. Sindrom udlinennogo intervala QT: voprosy diagnostiki i lecheniya [Long QT syndrome: Diagnosis and treatment]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2015; 3 (2): 218–221 (in Russian).
43. Ostroumova O.D. Udlinenie intervala QT [QT interval prolongation]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2001; 18: 750–753 (in Russian).
44. Kirkina N.Yu., Vol'nyagina A.S. Sindrom udlinennogo intervala QT [Long QT syndrome]. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya.* 2018; 1: 2–10 (in Russian).
45. Delyagin V.M., Tikhomirova E.A., Demidova Yu.V. Sindrom udlinennogo intervala QTc [Long QTc syndrome]. *Meditsinskiy sovet.* 2012; 10: 52–55 (in Russian).

46. Nikitin Yu.P., Kuznetsov A.A. Dispersiya intervala QT (obzor) [Dispersion of the QT interval (review)]. *Kardiologiya*. 1998; 5: 58–63 (in Russian).
47. Higham P.D., Furniss S.S., Campbell R.W. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br. Heart J.* 1995; 73: 32–36.
48. Bluzaitė I., Brazdionyte J., Zaliūnas R. QT dispersion and heart rate variability in sudden death risk stratification in patients with ischemic heart disease. *Medicina*. 2006; 42 (6): 450–454.
49. Zabel M., Klingenhöben T., Franz M.R., Hohnloser S.H. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation*. 1998; 97: 2543–2550.
50. Day C.P., McComb J.M., Campbell R.W. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT syndrome. *Br. Heart J.* 1990; 63: 342–344.
51. Gayton A.G. *Meditsinskaya fiziologiya* [Medical physiology]. Moscow: Logosfera; 2008. 1296 (in Russian).
52. Addison P.S. Wavelet transforms and the ECG: a review. *Physiol. Meas.* 2005; 26: 155–199.
53. Kadusi R. Variabel'nost' ritma serdtsa i dispersiya intervala QT EKG pri remodelirovani miokarda i zheludochkovykh aritmiyakh [Heart rate variability and dispersion of the ECG QT interval in myocardial remodeling and ventricular arrhythmias]. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2011; 2 (17): 116–121 (in Russian).
54. Bagadaeva E.Yu. Dispersiya QT i QTc u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom spustya odin chas posle reperfuzii miokarda [Dispersion of QT and QTc in patients with acute coronary syndrome one hour after myocardial reperfusion]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 4: 76–79 (in Russian).
55. Vtorushina Yu.S. Sostoyanie op'yaneniya v sisteme norm obshchey i osobennoy chastey UK RF [Intoxication in the system of norms of the general and special parts of the Criminal Code of the Russian Federation]. *Sibirskiy yuridicheskiy vestnik*. 2018; 2: 71–75 (in Russian).
56. Khlybova S.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma u zhenshchin pri fiziologicheskom i oslozhnennom techenii beremennosti [Heart rate variability in women with physiological and complicated pregnancy]. *Fiziologiya cheloveka*. 2008; 34 (5): 97–105 (in Russian).
57. Sorokin O.V., Efimenko V.G., Titenko A.V., Tarasov E.A., Sokolov A.V. Spektral'nye kharakteristiki QT-TQ dispersii u podrostkov pri provedenii ortostaticheskoy proby [Spectral characteristics of QT-TQ dispersion in adolescents during the orthostatic test]. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013; 1: 32 (in Russian).

Received June 19, 2021; accepted November 14, 2021

#### Information about the authors

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

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

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

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

**Egorov Evgeniy Igorevich**, 3<sup>rd</sup>-year Student, Department of Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: egorovvevg@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7060-792X>.

**Choshchiev Atamyrat**, 4<sup>th</sup>-year Student, Department of Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: atamurat2017@icloud.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6172-9212>.

**Yuldashev Ali Dzhakhangirovich**, 4<sup>th</sup>-year Student, Department of Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [alihan.yuldashev@gmail.ru](mailto:alihan.yuldashev@gmail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3153-6380>.

**Peskov Andrey Borisovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean, Department of Postgraduate Medical and Pharmaceutical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: [abp@mail.ru](mailto:abp@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>.

**For citation**

Belogubov P.V., Ruzov V.I., Sharafutdinova R.R., Belogubova K.N., Egorov E.I., Choshchiev A., Yuldashev A.D., Peskov A.B. Analiz gendernykh razlichiy spektral'nykh kharakteristik kardioritma i dispersii intervala QT u alkohol'zavisimyykh patsientov molodogo vozrasta [Analysis of gender differences in spectral characteristics of heart rate and QT dispersion in young alcohol-dependent patients]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 4: 18–31. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-18-31 (in Russian).

УДК 616.8-006+616.8-085.2/3  
DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-32-44

## НОВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.А. Горбунов, Т.М. Шипицына, Е.Б. Пилипенко-Кошель

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

*Согласно последним данным статистики, глиомы мозга являются наиболее частой причиной смертей от онкологии центральной нервной системы, а также занимают второе место по частоте как причина хирургических вмешательств на головной мозг, уступая инсультам. Смертность от глиом высока и порой достигает 80 %. Причина этого заключается в том, что опухоль растет из недифференцированных клеток, что обуславливает её молниеносный рост и быстрое озлокачествление. Симптомы глиомы возникают на 3–4 стадии развития, когда все лечение направлено на ликвидацию симптомов, а операции носят паллиативный характер. В связи с этим необходима разработка и внедрение методов по нехирургическому лечению глиом. Такими методами являются использование антисмысловых олигонуклеотидов, оптогенетика, применение онколитических вирусов.*

*Суть использования антисмысловых олигонуклеотидов заключается в замене участка генома клетки глиомы на инородный, попавший извне, что нарушает деление клеток и приводит к апоптозу и некрозу всей опухоли. Оптогенетика исключает введение веществ в организм и заключается в подаче определенного светового сигнала на глиозные клетки, что также тормозит рост недифференцированной опухоли. Онколитические вирусы – это генномодифицированные вирусы, которые определяют опухолевые клетки, проникают в них и запускают каскад апоптотических реакций.*

*Несмотря на все успехи, данные методы продолжают изучаться на уровне лабораторий, их внедрение в практическую медицину происходит медленно и со страхом. Однако недостаточная изученность тормозит широкое применение потенциально перспективных и эффективных лекарств. Учеными мира разрабатываются методы, позволяющие лечить глиомы мозга на разных стадиях их развития. Данная статья отображает современные достижения ученых и нейрохирургов в поисках возможности применения такого рода методов.*

**Ключевые слова:** глиома мозга, оптогенетика, антисмысловые олигонуклеотиды, онколитические вирусы, ген р53.

Глиома является частой опухолью головного мозга и наиболее частой причиной летального исхода среди пациентов. Опухоль растёт из клеток глиии, к которым относятся астроциты, олигодендроциты и эпендимоциты. Опасность глиомы заключается в чрезвычайно быстром озлокачествлении, быстром росте и высокой летальности (без лечения – в течение 1 года). Таким образом, разработка новых и эффективных методов лечения глиомы является актуальной. Такими потенциальными методами являются применение антисмысловых олигонуклеотидов, оптогенетика и использование онколитических вирусов.

В то время как клеточное происхождение глиомы остается неясным, сходящиеся дан-

ные свидетельствуют о том, что олигодендроглиальные клетки-предшественники (OPCS) и более ранние нейронные клетки-предшественники (NPC) являются предполагаемыми клетками происхождения многих форм высокоорганизованных глиом (high-grade gliomas – HGG) [1, 2].

В литературе имеется много изученных механизмов митогенной стимуляции клеток глиомы. Venkatesh et al. были опубликованы данные о том, что HGG развиваются и растут за счет нормальной нейрональной активности их микроокружения, состоящего из нормальных клеток глиии мозга. Моруе было выявлено, что нейрональное возбуждение оказывает митогенное действие на клетки-предшествен-



ники олигодендроцитов и нейроны. Эти клетки, как предполагается, являются источником развития глиом [3–5].

Было выявлено, что стимуляция клеток микроокружения индуцирует выделение митогена и нейрוליгина-3 (NLGN3): данные вещества способствуют пролиферации высокоорганизованных глиом [6, 7]. Так, Neurexin1 $\beta$  (NRXN1 $\beta$ ) способствует регуляции митоген-

ной активности NLGN3. В исследованиях [8] было замечено, что при блокировании и/или истощении NRXN1 $\beta$  наблюдалось увеличение NLGN3, которое индуцировало активность PI3K-mTOR-пути с активацией митогенных NPC и OPCS (рис. 1). Уровень экспрессии NLGN3 напрямую коррелирует со степенью развития глиомы и обратно коррелирует с выживаемостью при данной опухоли [9].

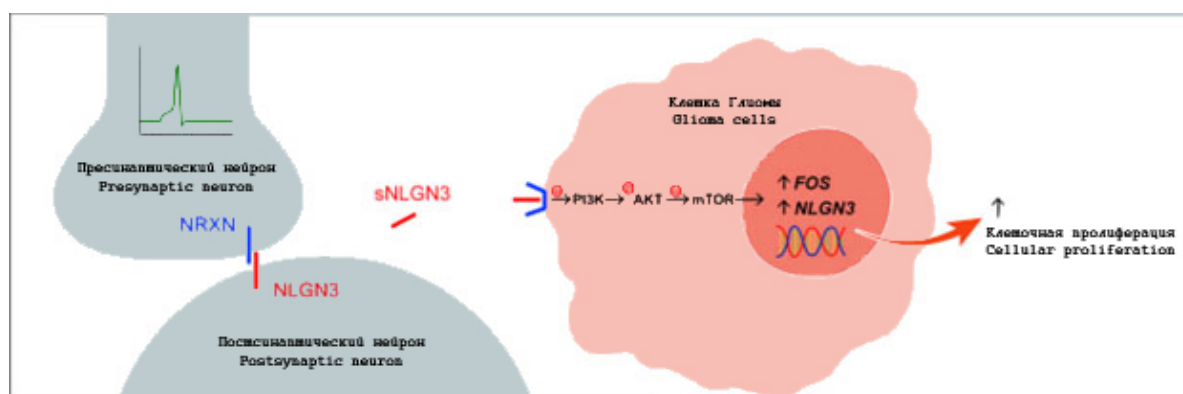


Рис. 1. Схематическая модель клеточной пролиферации глиом под влиянием NLGN3

Fig. 1. Schematic model of glioma cell proliferation caused by NLGN3

Интересной является роль макрофагов и микроглии в развитии глиом. Известно, что опухолюассоциированные макрофаги, привлекаемые в очаг глиомы, высвобождают проангиогенные цитокины и факторы роста, способствующие росту опухоли [10, 11].

В 42–45 % случаев в ходе дальнейшего роста в клетках глиомы происходит мутация гена p53, которая является фактором резистентности (или адаптации) к проводимому химиотерапевтическому лечению [12].

Клетки глиомы выделяют большое количество глутамата, что приводит к экзотоксичности и дальнейшей инвазии опухоли. Инфильтрирующие клетки глиомы также нарушают хлоридный гомеостаз в пирамидных нейронах с последующей регуляцией экспрессии KCC2 (K-Cl-контранспортер) и возбуждающим действием гамма-аминомасляной кислоты [13].

Целью исследования было изучение перспективных методов лечения глиом головного мозга для последующей их реализации в повседневной практике.

Материалами служили статьи наукометрической базы PubMed.

Рассмотрим основные преимущества и недостатки вышеуказанных методов.

*Антисмысловые олигонуклеотиды.* Применение антисмысловых олигонуклеотидов (АСОН) – это метод, основанный на использовании коротких синтетических одноцепочечных ДНК-РНК-последовательностей длиной 13–25 нуклеотидов. Они индуцируют расщепление гомологичных участков последовательностей иРНК. Связь олигонуклеотидов с иРНК останавливает трансляцию, что приводит к нарушению синтеза соответствующего белка [14]. Механизмы проявления активности антисмысловых олигонуклеотидов включают [15]:

- 1) ингибирование взаимодействия с белками или другими нуклеиновыми кислотами;
- 2) нарушение структуры РНК;
- 3) ковалентную модификацию целевой нуклеиновой кислоты;
- 4) активацию РНКазы L и/или РНКазы H [15]. РНКазы H расщепляет нить РНК-дуплетов РНК-ДНК-связи. Это приводит к наруше-

нию синтеза и разрушению иРНК в результате коррекции генетических аббераций. В свою очередь РНКазы L участвуют в расщеплении всех РНК, имеющихся в клетке, что приводит к апоптозу клетки (РНКазы L участвуют в противовирусном действии интерферонов).

Антисмысловые олигонуклеотиды – это полианионные макромолекулы, что затрудняет их попадание в клетку. Для решения этой проблемы применяются различные модификации. Так, выделяют три поколения олигонуклеотидов:

- I. Замена атомов кислорода фосфатной связью с серой (фосфоротиты), метильной группой (метилфосфонаты), аминами (фосфоамидаты). Наиболее устойчивыми к действию нуклеаз и индукторами РНКазы Н являются фосфоротиты [16]. Данное поколение – наиболее популярное в настоящее время.
- II. Замещение 2'-О-метила и 2'-МОЕ(2'-о-метоксиэтила). Такие олигонуклеотиды более устойчивы к нуклеазноопосредованному метаболизму [17].
- III. Другие поколения: цвиттер-ионные антисмысловые олигонуклеотиды, морфолины, пептидо-нуклеиновые кислоты и гекситол-нуклеиновые кислоты [18].

С учетом трудности прохождения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) антисмысловые олигонуклеотиды «упаковываются» в виде липосом (структура, состоящая из липидной оболочки, окружающей ядро, где содержится необходимая молекула для доставки). В качестве нейтральных липидов используются глицеро-3-фосфохолин и 1,2-диолеил-глицеро-3-фосфэтаноламин [19]. Новые липиды оболочки липосом могут образовывать комплексы с siРНК (малая интерферирующая РНК) и miРНК (микроРНК), что еще больше облегчает доставку антисмысловых олигонуклеотидов через ГЭБ [20].

Для терапии антисмысловыми олигонуклеотидами был использован ген p53, восстановление которого способствует снижению скорости роста глиомы, а в некоторых случаях стимулирует апоптоз опухолевых клеток [21]. Datta в своем эксперименте использовал антисмысловые олигонуклеотиды совместно с цисплатином, применяемым в химиотерапии

и поражающим ДНК клеток. В результате была выявлена быстрая гибель большого числа клеток глиомы, в которых производилось восстановление ранее мутированного гена p53. В клетках с восстановленным геном p53 гибель наблюдалась через 24 ч, тогда как в мутировавших клетках – только через 72 ч. В некоторых клетках, не обработанных цисплатином, но подвергавшихся введению антисмысловых олигонуклеотидов, была выявлена каспаза-3, которая является стимулятором апоптоза [22].

При терапии злокачественных глиом (III–IV степени по международной классификации глиом) важную роль играет снижение активности ангиогенеза. Так, за ангиогенез отвечает сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF). Стоит отметить, что VEGF-путь ангиогенеза является основным при неоваскуляризации в новообразованиях. Он вызывает пролиферацию эндотелиоцитов, миграцию и экспрессию других проангиогенных факторов (например, активатора плазминогена урокиназного типа, ингибитора активатора плазминогена-1 и др.) [23]. Lin в своих экспериментах показал, что избыточная экспрессия антисмысловых олигонуклеотидов VEGF (C6-VEGF(-/-)-мышей) подавляла рост глиомы, снижала ангиогенез и уменьшала опухолевый отек [24]. Yang добавил к этой модели избыточное количество воды и выявил, что VEGF может усугублять отек в опухолевых тканях и приводить к нарушению целостности базальной мембраны сосудов [25]. *In vivo* было доказано снижение эндогенной мРНК VEGF в клетках глиомы после воздействия на них АСОН-VEGF, связанных с рекомбинантным аденовирусным вектором Ad5CMV-VEGF [26].

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, отвечающий в опухолевых клетках за адгезию, инвазию, пролиферацию и индукцию ангиогенеза (активацию VEGF-пути ангиогенеза). Стереотаксическая инъекция комплексов АСОН-EGFR-FA-ПАМАМ во внутричерепные глиомы С6 приводила к подавлению роста опухоли у крыс и увеличению продолжительности их жизни [27]. Антисмысловые олигонуклеотиды были соединены с фолиевой кислотой (FA) на поверхности амино-

групп дендримера G5-поли (амидоamina) через 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимидную связь [28]. Halatsch использовал антисмысловые олигонуклеотиды EGFR в моделях глиом мышей через липосомы, меченные моноклональными антителами: это облегчает таргетирование опухоли и индуцирует снижение экспрессии HER1/EGFR [29]. Кроме того, клетки глиобластомы U87MG, которые показали сверхэкспрессию EGFR, были трансфицированы ОН-EGFR. Трансфицированные клетки U87MG обладали меньшими размерами и характеризовались более длительными метаболическими процессами, а также отражали высокий уровень глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP). Активность теломеразы в клетках, обработанных АСОН-EGFR, также была значительно снижена [30, 31].

Активация апоптоза в опухолевых клетках глиомы является одной из ветвей в терапии антисмысловыми олигонуклеотидами. Имеются данные о сверхэкспрессии белков семейства Bcl-2 в глиомах, что способствует миграции, инвазии и развитию резистентности к химиотерапевтическим препаратам [31]. Увеличение апоптотической гибели и снижение клеточного роста глиом наблюдалось при использовании АСОН-bcl-2 первых шести кодонов белка [32].

За антиапоптотическую активность в клетках глиомы отвечает и протеинкиназа Б (АКТ1). Она фосфорилирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K). В результате такого взаимодействия протеинкиназа Б превращается в АКТ2, а затем в АКТ3, что инактивирует проапоптотическую роль прокспазы-9 и других факторов апоптоза. Используя АСОН-АКТ2, удалось добиться снижения скорости пролиферации клеток глиомы С6, что повышало уровень GFAP и вызывало индукцию апоптоза [33].

За снижение апоптоза в глиомах отвечают и ингибиторы апоптоза (IAP). Naumann ввел в клетки злокачественной глиомы аденовирус, кодирующий антисмысловую РНК к X-связанному IAP. Это привело к истощению эндогенных X-IAP глиомы, активации каспаз и, как следствие, апоптозу [34]. Fulda использовал АСОН-Survivin (член семейства белков ингибиторов апоптоза) *in vivo*: наблюдалась

пониженная экспрессия белка сурвивина для TRAIL-индуцированного апоптоза [35]. Интересным является ингибирование инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). *In vitro* ингибирование АСОН-IGF-1-R привело к ингибированию роста глиомы за счет активации апоптотической активности клеток [36, 37]. *In vitro* была введена плазида, экспрессирующая АСОН-IGF-1-R. Это привело к снижению уровня IGF-1-R [38].

ФАК – нерецепторная тирозинкиназа, играющая роль в росте клеток, пролиферации, миграции и выживании. Сверхэкспрессия способствует активности Ras. При использовании анти-ФАК-фосфотиоатных АСОН в липосомах *in vitro* наблюдалось снижение уровня ФАК и активация апоптоза за счет каспазы-3 [39].

Чрезмерная активация C-met в глиомах приводит к их быстрой пролиферации и микрососудистому ангиогенезу. С помощью использования АСОН-c-met *in vitro* удалось добиться снижения экспрессии c-met в глиомах и существенно улучшить цитотоксическое действие лучевой терапии [40]. Подобная активность была характерна при применении антисмысловых олигонуклеотидов, направленных на следующие онкогены: c-met, c-myb, c-sis, c-myc [41].

Интересным и новым является изучение и применение факторов сплайсинга. Первый фактор сплайсинга, который действует как протоонкоген, является членом семейства SR белков SRSF1. Данный белок влияет на MKNK2, кодирующий фермент Mnk2 [42]. Mnk2-белок является одной из двух киназ (Mnk1 и Mnk2). Mnk1 и Mnk2 – единственные известные киназы, ответственные за фосфорилирование серина 209 – фактора инициации эукариотической трансляции 4E (eIF4E), который связывает структуру 5' cap мРНК и иницирует CAP-зависимую трансляцию [43]. Повышенная инициация трансляции мРНК была задокументирована во многих случаях рака, в т.ч. глиом. В результате сплайсинга пре-мРНК Mnk2 образуется две противоположные изоформы: Mnk2a (опухолевая супрессия) и Mnk2b (опухолевая пролиферация). Mnk2a, но не Mnk2b, противодействует RAS-индуцированной трансформации как *in*

*vitro*, так и *in vivo*, поддерживая ее антионкогенную роль [44]. На основании этого был разработан набор сплайспереключающих антисмысловых олигонуклеотидов (SSOs), которые связываются с пре-мРНК MKNK2 и экранируются при наличии SSOs, мешающих обороту сайта сплайсинга Mnk2b в 3'-экзоне MKNK2. Был идентифицирован SSO, 2b-блок, который связывает соединение между Mnk2A UTR и экзоном 14b, делая сайт недоступным для сплайсингового оборудования, таким образом, позволяя использовать только восходящий сайт соединения 3', который генерирует Mnk2a. В результате наблюдалась манипуляция альтернативным сплайсингом MKNK2, что повышало уровень Mnk2a. Это снижало степень выживаемости и независимый рост нескольких линий раковых клеток, повышало сенсibilизацию клеток глиобластомы к химиотерапии и ингибировало рост опухоли глиобластомы *in vivo* [45, 46].

Morrison изучал влияние эндогенного bFGF (основной фактор роста фибробластов) на рост клеток глиомы *in vitro* путем снижения экспрессии bFGF с помощью антисмысловых олигонуклеотидных праймеров. Он показал, что добавление bFGF-специфического антисмыслового праймера к клеточной линии SNB 19 глиобластомы человека привело к 80 % ингибированию роста клеток. Недавно были описаны повышенные уровни bFGF в клеточных линиях глиомы человека [47].

Ямагучи и соавт. сконструировали антителомеразный вектор для подавления экспрессии теломеразы в клетках глиомы. Антисмысловая теломераза человека показала значительный эффект подавления деления клеток глиомы. Результаты данного эксперимента свидетельствуют о том, что ингибирование теломеразы может представлять собой действенную стратегию подавления роста клеток глиомы [48].

Считается, что MAP-1A, один из хорошо известных высокомолекулярных белков, участвует в стабилизации микротрубочек и ингибирование MAP-1A может привести к нестабильности микротрубочек, а также влиять на кинетическое поведение клеток. С помощью колониеобразующего анализа было проде-

монстрировано, что антисмысловый олигонуклеотид MAP-1A *in vitro* значительно подавляет пролиферацию клеток глиомы C6 крысы. Также этот антисмысловый олигонуклеотид для MAP-1A был применен *in vivo*. Эти результаты обладают определенной ценностью, поскольку они указывают на то, что подавление MAP-1A может привести к подавлению роста глиомы C6, что свидетельствует о важной роли MAP-1A в пролиферации клеток [49].

**Оптогенетика.** Оптогенетика – это метод, сочетающий в себе генетические и оптические способы стимуляции или ингибирования явлений в живых клетках [50]. Основа оптогенетики – комбинация генетических манипуляций, которая делает идентифицированные популяции нейронов чувствительными к действию светочувствительных водородослей [42]. Оптогенетические технологии изучают нейронные цепи, лежащие в основе поведения, и чаще всего включают три основных признака:

- микробные опсины (члены древнего, но уникально хорошо приспособленного семейства генов, выделенных из таких организмов, как водоросли и археобактерии);
- общие методы нацеливания достаточно сильной и специфичной экспрессии гена опсина на четко определённые клеточные элементы в мозге;
- общие методы направления достаточно сильного и точно рассчитанного по времени света к определенным областям мозга, клеткам или скоплению клеток во время выполнения испытываемым определенных действий.

Несколько оптогенетических методов позволили провести разносторонний анализ и модуляцию биологической и молекулярно-клеточной активности в клетках головного мозга. Таким образом, было разработано множество методов возбуждения нейронов (деполяризация) и торможения (гиперполяризация). Оптогенетические инструменты были связаны с обратимой или необратимой фотоактивацией, представляющей более высокие показатели специфичности и частичной точности (микрометры), а также более низкую временную реакцию (миллисекунды или ми-

нуты) по сравнению с другими методами модуляции [45, 50].

Ключевым свойством микробной оптогенетики является использование трансмембранных белков, кодируемых типом I гена опсина. Тип I опсина является продуктом генов микробных опсинов и называется родопсин (rhodopsins). Один и тот же белок выполняет две функции: светочувствительную и ионную. В свою очередь опсин у млекопитающих (тип II) является однокомпонентным светочувствительным. Одним из белков типа I является галогенархеальный протонный насос бактериородопсин (БР). В условиях низкого содержания кислорода БР активируется и служит частью альтернативной системы производства энергии, перекачивая протоны из цитоплазмы во внеклеточную жидкость с целью генерации протонной движущей силы для синтеза АТФ [46, 47]. Второй класс микробного гена опсина кодирует галородопсины (HR), которые представляют собой светоактивированный хлоридный насос. Направление тока ионов является обратным насосу БР. Третий класс микробного белка опсина – channelrhodopsin (ChR). Нагель и Гегеманн продемонстрировали светоактивируемые свойства ионного потока [48] для белка, кодируемого одной из геномных последовательностей зеленой водоросли *Chlamydomonas reinhardtii*. В то время как ChR очень гомологичен БР, особенно в трансмембранных спиральных, образующих ретинолсвязывающий карман, в канал-родопсинах ионопроводящая активность в значительной степени не связана с фотоциклом [49]; открывается эффективная пора катионного канала, что означает, что поток ионов становится независимым от изомеризации сетчатки и скорее зависит от кинетики закрытия канала [25].

Важным в оптогенетике являются методы доставки генов – вирусный и трансгенный. Наиболее популярными являются вирусные методы (за счет своей универсальности, безопасности и способности заражать неделящиеся клетки). Чаще всего используют аденоассоциированные вирусы и лентивирусы [45, 50]. Трансгенная технология использует единую трансгенную линию и бинарные системы. Единая трансгенная линия основана на слу-

чайном размещении трансгена в определенном промоторе внутри определенной популяции клеток [35].

Venkatesh et al. вживили каналы channelrhodopsin-2 (ChR2) иммунодефицитным мышам. Путем стимулирования каналов импульсами синего цвета был вызван потенциал действия в нейронах. Затем *in vitro* были соединены клетки мозга иммунодефицитных мышей и клетки глиомы мужчины с мультиформной кортикальной глиобластомой. Выявлена активная пролиферация новообразования [16]. С помощью масс-спектрометрического анализа и двухмерного гель-электрофореза удалось установить ключевую роль нейролигина-3 во всех этих процессах. Следовательно, блокирование нейролигина-3 и/или использование другого цвета для стимуляции ChR2-канала могут снизить активность пролиферирующей глиомы в головном мозге [27].

*In vivo* было проведено исследование трансгенных мышей Thy1-ChR2-EYFP. Количественный анализ плотности BrdU-меченых клеток показал, что оптогенетическая стимуляция пирамидальных нейронов частотой 20 Гц значительно увеличивала пролиферацию опухоли [45]. Избирательно усиливая желтый флуоресцентный белок в возбуждающих пирамидальных нейронах, удалось выявить процессы и клеточные тела парвальбуминовых интернейронов и возбуждающих нейронов на границах глиомы [32].

Было изучено влияние парвальбумин-положительных быстрорастущих интернейронов на пролиферацию опухоли. *In vivo* исследовалось влияние на ChR2-mCherry (80 % активности). После введения культуры клеток глиомы было выявлено, что 40 Гц оптогенетическая стимуляция парвальбуминовых интернейронов значительно сдерживает пролиферацию опухоли [27, 48].

С целью оптогенетического лечения глиом была также использована конструкция CMV-ChETA-eYFP совместно с лентивирусом. В качестве эксперимента конструкцией были помечены нормальные нейроны, астроциты и клетки глиомы. После 48 ч клетки, в которые было осуществлено вживление конструкции, стали светиться зеленым цветом. Через сутки после 1-часового использования

синего светодиода наблюдалось отсутствие эффекта в нормальных нейронах и астроцитах, а жизнеспособность клеток глиомы после воздействия синей флуоресценцией снижалась до  $56,3 \pm 5,9\%$  [18, 30].

С целью влияния на *c-fos* (повышенная экспрессия белка в клетках глиом) была разработана *c-fos-ChETA-eYFP*-конструкция на основе лентивируса. Было выявлено зеленое свечение. Воздействие синей флуоресценции в течение 500 мс индуцировало деполяризующие токи, что приводило к снижению активности клеток [19].

*Онколитические вирусы.* Онколитические вирусы – это живые, способные к репликации вирусы, которые избирательно реплицируются в раковых клетках. Вирусная инфекция вызывает лизис раковых клеток, который высвобождает больше вирусных частиц в окружающие ткани. Эти новые вирусные потомки могут впоследствии заразить соседние раковые клетки, и с каждым раундом инфекции, репликации, лизиса и высвобождения вирус может все более распространяться по опухоли, потенциально уничтожая всю опухолевую массу [18].

Первым генетически модифицированным онколитическим вирусом был модифицированный вирус простого герпеса (ВПГ), названный *dlspk*, разработанный в 1990-х гг. Martuza et al. для лечения глиобластомы. Этот вирус содержал делецию в гене тимидинкиназы (ТК) [20, 29], который является одним из 70 генов, кодирующих ВПГ, необходимых для репликации вируса в делящихся клетках. Из-за делеции *inTK* вирус *dlspk* был способен реплицироваться только в делящихся клетках глиобластомы, но не в постмитотических клетках, таких как нейроны [10].

Еще один онколитический вирус, разработанный с целью онколитической вирусной терапии, – это вирус ONYX-15, который был спроектирован так, чтобы содержать мутированный E1B. Функция E1B заключается в инактивации клеточного гена p53, что предотвращает апоптоз вирусинфицированных клеток и позволяет вирусу реплицироваться. Когда ONYX-15 заражает клетки, он (теоретически) не может реплицироваться, потому что не

может инактивировать p53. Однако опухолевые клетки обычно содержат мутации в p53, и поэтому вирусная репликация разрешима в опухолевых клетках. Другой аденовирус, HB101, содержит делеции в E1B и E3, а также является перmissive только в опухолевых клетках [21, 40].

Несколько доклинических и клинических исследований показали, что эффективность онколитических вирусов обусловлена не только прямым онколизисом, но и способностью вируса индуцировать противоопухолевый цитотоксический (CD-8-опосредованный) адаптивный иммунный ответ. Например, Andreansky et al. показали, что внутримозговая инъекция ВПГ, экспрессирующего IL-4, в глиомы GL-261 у иммунокомпетентных мышей C57BL/6 продлевала их выживаемость [11]. Эти результаты позволили предположить, что противоопухолевая активность онколитических вирусов может быть опосредована или усилена индукцией специфического и системного противоопухолевого иммунитета. Совсем недавно Jiang et al. показали, что лечение Delta-24-RGD вызывало антиглиомный иммунитет у иммунокомпетентных мышей, несущих клетки глиомы GL-261, путем инфильтрации врожденных и адаптивных иммунных клеток. Delta-24-RGD активировал иммунитет Th1 в месте опухоли, что привело к развитию специфического антиглиомного иммунитета, уменьшению размера опухоли и увеличению выживаемости животных. Также показано, что Delta-24-RGD увеличивает презентацию опухолюассоциированных антигенов CD8+ Т-клеткам [32, 41, 47].

**Заключение.** С каждым годом рост числа глиом головного мозга неумолимо растет, что ставит перед учеными задачу, заключающуюся в разработке эффективных методов лечения. Такими методами являются применение антисмысловых олигонуклеотидов, оптогенетика, использование онколитических вирусов и нейрональных стволовых клеток. Если два последних метода находятся на стадии теоретического осмысления, то оптогенетика и использование олигонуклеотидов во всю разработываются и в скором времени начнут внедряться в повседневную практику.

Оптогенетика способствует более точечному действию препаратов, тогда как АСОН могут привести к генерализованному эффекту с нарушением функций в других органах и системах. Однако АСОН требует меньших затрат.

Опасность онколитических вирусов мо-

жет заключаться в недостаточной переконформации исходной вирусной частицы. Однако, как и с АСОН, имеются свои плюсы: высокая теоретическая эффективность, малые финансовые затраты, низкая степень рецидивирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Gibson E.M., Purger D., Mount C.W. Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science*. 2014; 344 (6183): 1252304.
2. Monje M., Mitra S.S., Freret M.E. Hedgehog-responsive candidate cell of origin for diffuse intrinsic pontine glioma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 108 (11): 4453–4458.
3. Venkatesh H.S., Johung T.B., Caretti V. Neuronal activity promotes glioma growth through neuroligin-3 secretion. *Cell*. 2015; 161 (4): 803–816.
4. Liu C., Sage J.C., Miller M.R. Mosaic analysis with double markers reveals tumor cell of origin in glioma. *Cell*. 2017; 146 (2): 209–221.
5. Arenkiel B.R., Peca J., Davison I.G. In vivo light-induced activation of neural circuitry in transgenic mice expressing channelrhodopsin-2. *Neuron*. 2017; 54 (2): 205–218.
6. Mariella G., Filbin, Rosalind A. Segal. How neuronal activity regulates glioma cell proliferation. *Neuro-Oncology*. 2015; 17 (12). DOI: 10.1093/neuonc/nov188.
7. Fujiwara T., Grimm E.A., Mukhopadhyay T., Zhang W.W., Owen-Schaub L.B., Roth J.A. Induction of chemosensitivity in human lung cancer cells in vivo by adenovirus-mediated transfer of the wild-type p53 gene. *Cancer Res*. 2018; 54: 2287–2291.
8. Bullock A.N., Fersht A.R. Rescuing the function of mutant p53. *Nat. Rev. Cancer*. 2018; 1: 68–76.
9. Kamal Datta, Preeti Shah. Sensitizing glioma cells to cisplatin by abrogating the p53 response with antisense oligonucleotides. *Cancer Gene Therapy*. 2016; 11: 525–531. DOI: 10.1038/sj.cgt.7700724.
10. Venkatesh H.S. Neuronal Activity Promotes Glioma Growth through Neuroligin-3 Secretion. *Cell*. 2015; 161 (4).
11. Andreansky S., He B., van Cott J., McGhee J., Markert J.M., Gillespie G.Y. Treatment of intracranial gliomas in immunocompetent mice using herpes simplex viruses that express murine interleukins. *Gen. Ther.* 2017; 5: 121–130.
12. Wang Y., Yang J., Zheng H. Expression of mutant p53 proteins implicates a lineage relationship between neural stem cells and malignant astrocytic glioma in a murine model. *Cancer Cell*. 2019; 15 (6): 514–526.
13. Gerardo Caruso, Maria Caffo. Antisense Oligonucleotides in the Treatment of Cerebral Gliomas. Review of Concerning Patents. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*. 2017; 9: 2–12.
14. Pirolo K.F., Raita A., Slerb L.S., Chang E.H. Antisense therapeutics: from theory to clinical practice. *Pharmacol. Ther.* 2018; 99: 55–77.
15. Tamm I. Antisense therapy in malignant disease: status quo and quo vadis? *Clin. Sci*. 2016; 110: 427–442.
16. Venkatesh H.S. Neuronal activity promotes glioma growth on mouse with ChR2. *Cell*. 2015; 161 (4): 803–816.
17. Dean N.M., Bennett F.C. Antisense oligonucleotide-based therapeutics for cancer. *Oncogene*. 2019; 22: 9087–9096.
18. Caruso G., Caffo M., Alafaci C., Raudino G., Salpietro F.M., Tomasello F. Antisense oligonucleotides as an innovative therapeutic strategy in the treatment of high-grade gliomas. *Recent Pat. CNS Drug Discov*. 2019; 5: 53–69.
19. Amantana A., Iversen P.L. Pharmacokinetics and biodistribution of phosphorodiamidate morpholino antisense oligomers. *Curr. Opin-Pharmacol*. 2015; 5: 550–555.
20. Landen C.N. Jr., Chavez-Reyes A., Bucana C., Schmandt R., Deavers M.T., Lopez-Berestein G. Therapeutic EphA2 gene targeting in vivo using neutral liposomal small interfering RNA delivery. *Cancer Res*. 2015; 65: 6910–6918.
21. Akinc A., Zumbuehl A., Goldberg M., Leshchiner E.S., Busini V., Hossain N. A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. *Nat. Biotechnol*. 2018; 26: 561–569.

22. Ito T.K., Ishii G., Chiba H., Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene*. 2017; 26: 7194–7203.
23. Kang C., Yuan X., Li F., Pu P., Yu S., Shen C. Evaluation of folate-PAMAM for the delivery of antisense oligonucleotides to rat C6 glioma cells in vitro and in vivo. *J. Biomed. Mater. Res.* 2017; 93: 585–594.
24. Lin Z.X., Yang L.J., Huang Q., Lin J.H., Ren J., Chen Z.B. Inhibition of tumor-induced edema by antisense VEGF is mediated by suppressive vesiculo-vacuolar organelles (VVO) formation. *Cancer Sci.* 2018; 99: 2540–2546.
25. Yang L., Lin Z., Huang Q., Lin J., Chen Z., Zhou L. Effect of vascular endothelial growth factor on remodeling of C6 glioma tissue in vivo. *J. Neurooncol.* 2018; 103: 33–41.
26. Tian X.X., Zhang Y.G., Du J., Zheng J. Effect of antisense epidermal growth factor receptor cDNA transfection on telomerase activity of glioblastomas cells. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2015; 37: 314–319.
27. Deidda G., Allegra M., Cerri C., Naskar S., Bony G., Zunino G. Early depolarizing GABA controls critical-period plasticity in the rat visual cortex. *Nat. Neurosci.* 2017; 564. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.3890>.
28. Chu S., Yuan X., Li Z., Jiang P., Zhang J. C-Met antisense oligodeoxynucleotide inhibits growth of glioma cells. *Surg. Neurol.* 2016; 65: 533–538.
29. Halatsch M.E., Schmidt U., Behnke-Mursch J., Unterberg A., Rainer Wirtz C. Epidermal growth factor receptor inhibition for the treatment of glioblastoma multiforme and other malignant brain tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2016; 32: 74–89.
30. Morrison R.S. Suppression of basic fibroblast growth factor expression by antisense oligodeoxynucleotides inhibits the growth of transformed human astrocytes. *J. Biol. Chem.* 2017; 266: 728–734.
31. Kamps D., Dehmelt L. De-blurring signal network dynamics. *Chem. Biol.* 2017; 4: 1–12.
32. Nagel G., Ollig D., Fuhrmann M., Kateriya S., Musti A.M., Bamberg E., Hegemann P. Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science.* 2020; 296: 2395–2398.
33. Feldbauer K., Zimmermann D., Pintschovius V., Spitz J., Bamann C., Bamberg E. Channelrhodopsin-2 is a leaky proton pump. *PNAS.* 2019; 106: 12317–12322.
34. Naumann U., Bähr O., Wolburg H., Altenberend S., Wick W., Liston P. Adenoviral expression of XIAP antisense RNA induces apoptosis in glioma cells and suppresses the growth of xenografts in nude mice. *Gene Ther.* 2017; 14: 147–161.
35. Deisseroth K. Optogenetics. *Nat. Methods.* 2017; 8: 26–29.
36. Nagel G., Ollig D., Fuhrmann M., Kateriya S., Musti A.M., Bamberg E., Hegemann P. Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science.* 2020; 296: 2395–2398.
37. Naso M.F., Tomkowicz B., Perry W.L., Strohl W.R. Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene therapy. *Bio. Drugs.* 2017; 31: 317–334.
38. Bentley J.N., Chestek C., Stacey W.C., Patil P.G. Optogenetics in epilepsy. *Neurosurg. Focus.* 2013; 34: E4.
39. Bruno Camporeze, Bruno Alcântara Manica. Optogenetics: the new molecular approach to control functions of neural cells in epilepsy, depression and tumors of the central nervous system. *Am. J. Cancer. Res.* 2018; 8 (10): 1900–1918.
40. Marcus H.J., Carpenter K.L.H., Price S.J., Hutchinson P.J. In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. *J. Neuro-Oncol.* 2016; 97: 11–23.
41. Rzeski W., Turski L., Ikonomidou C. Glutamate antagonists limit tumor growth. *PNAS.* 2019; 98: 6372–6377.
42. Spalletti C., Alia C., Lai S., Panarese A., Conti S., Micera S. Combining robotic training and inactivation of the healthy hemisphere restores pre-stroke motor patterns in mice. *Elife.* 2018; 6: 1–31. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.28662>.
43. Matsuno A., Nagashima T., Katayama H., Tamura A. In vitro and in vivo delivery of antisense oligodeoxynucleotides using lipofection: application of antisense technique to growth suppression of experimental glioma. In: Phillips M.I., ed. *Antisense techniques: methods in enzymology*. Vol. 313. Orlando: Academic Press; 2018: 359–372.
44. Akira Matsuno. Tadashi Nagashima Specific gene suppression using antisense strategy for growth suppression of glioma. *Med. Electron. Microsc.* 2017; 37: 158–161.
45. Gunaydin L.A., Yizhar O., Berndt A., Sohal V.S., Deisseroth K., Hegemann P. Ultrafast optogenetic control. *Nat. Neurosci.* 2016; 13: 387–392.
46. Coen D.M., Kosz-Vnenchak M., Jacobson J.G., Leib D.A., Bogard C.L., Schaffer P.A. Thymidine kinase-negative herpes simplex virus mutants establish latency in mouse trigeminal ganglia but do not reactivate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018; 86: 4736–4740.



47. Jiang H., Clise-Dwyer K., Ruusaard K.E., Fan X., Tian W., Gumin J. Delta-24-RGD oncolytic adenovirus elicits anti-glioma immunity in an immunocompetent mouse model. PLoS ONE. 2014; 9: e97407.
48. Yamaguchi F., Morrison R.S., Takahashi H., Teramoto A. Anti-telomerase therapy suppressed glioma proliferation. Oncol. Rep. 2019; 6: 773–776.
49. Dias N., Stein C.A. Antisense oligonucleotides: Basic concept and mechanisms. Mol. Cancer Ther. 2019; 1: 347–355.
50. Ko D., Hawkins L., Yu D.C. Development of transcriptionally regulated oncolytic adenoviruses. Oncogene. 2015; 24: 7763–7774.
51. Caffo M., Caruso G., Barresi V., Pino M.A., Venza M., Alataci C. Immunohistochemical study of CD68 and CR3/43 in astrocytic gliomas. J. Analyt. Oncol. 2019; 1: 42–49.

Поступила в редакцию 11.10.2021; принята 14.11.2021.

#### Авторский коллектив

**Горбунов Александр Андреевич** – студент 5 курса Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2886-6178>.

**Шипицына Татьяна Михайловна** – студентка 6 курса Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: tanya.823@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1480-466X>.

**Пилипенко-Кошель Екатерина Борисовна** – ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6027-4682>.

#### Образец цитирования

Горбунов А.А., Шипицына Т.М., Пилипенко-Кошель Е.Б. Новые потенциальные методы лечения глиом головного мозга. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 32–44. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-32-44.

## NEW POTENTIAL TREATMENT FOR BRAIN GLIOMA

**A.A. Gorbunov, T.M. Shipitsyna, E.B. Pilipenko-Koshel'**

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

*According to the latest statistics, brain gliomas are the most common cause of death from CNS tumors. Brain gliomas are also ranked as the second (after stroke) cause of brain surgery. The mortality rate from gliomas is high and sometimes reaches 80 %. It is because the tumor grows from undifferentiated cells, which causes its peracute development and malignant transformation. Symptoms of glioma occur at stages 3 and 4, when all treatment is symptomatic, and operations are palliative. In this regard, it is necessary to develop and introduce methods for non-surgical glioma treatment. These methods include the use of antisense oligonucleotides, optogenetics, and oncolytic viruses.*

*The aim of antisense oligonucleotides is to replace a section in a glioma cell genome with a foreign one, which disrupts cell division and leads to apoptosis and necrosis of the entire tumor. Optogenetics excludes the introduction of substances into the body. It provides a certain light signal to glioma cells, which also suppresses the growth of an undifferentiated tumor. Oncolytic viruses are genetically modified viruses that identify tumor cells, penetrate into them and start a cascade of apoptotic reactions. Despite all success, such methods are still studied at the laboratory level, their implementation in practical medicine is slow and cautious. However, insufficient knowledge retards the widespread use of potentially promising and effective drugs. Scientists around the world are developing methods to treat brain gliomas at different stages of their development. This article reflects modern achievements of scientists and neurosurgeons, describing new methods for brain glioma treatment.*

**Key words:** brain glioma, optogenetics, antisense oligonucleotides, oncolytic viruses, p53 gene.

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

## References

1. Gibson E.M., Purger D., Mount C.W. Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science*. 2014; 344 (6183): 1252304.
2. Monje M., Mitra S.S., Freret M.E. Hedgehog-responsive candidate cell of origin for diffuse intrinsic pontine glioma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 108 (11): 4453–4458.
3. Venkatesh H.S., Johung T.B., Caretti V. Neuronal activity promotes glioma growth through neuroligin-3 secretion. *Cell*. 2015; 161 (4): 803–816.
4. Liu C., Sage J.C., Miller M.R. Mosaic analysis with double markers reveals tumor cell of origin in glioma. *Cell*. 2017; 146 (2): 209–221.
5. Arenkiel B.R., Peca J., Davison I.G. In vivo light-induced activation of neural circuitry in transgenic mice expressing channelrhodopsin-2. *Neuron*. 2017; 54 (2): 205–218.
6. Mariella G., Filbin, Rosalind A. Segal. How neuronal activity regulates glioma cell proliferation. *Neuro-Oncology*. 2015; 17 (12). DOI: 10.1093/neuonc/nov188.
7. Fujiwara T., Grimm E.A., Mukhopadhyay T., Zhang W.W., Owen-Schaub L.B., Roth J.A. Induction of chemosensitivity in human lung cancer cells in vivo by adenovirus-mediated transfer of the wild-type p53 gene. *Cancer Res*. 2018; 54: 2287–2291.
8. Bullock A.N., Fersht A.R. Rescuing the function of mutant p53. *Nat. Rev. Cancer*. 2018; 1: 68–76.
9. Kamal Datta, Preeti Shah. Sensitizing glioma cells to cisplatin by abrogating the p53 response with antisense oligonucleotides. *Cancer Gene Therapy*. 2016; 11: 525–531. DOI: 10.1038/sj.cgt.7700724.
10. Venkatesh H.S. Neuronal Activity Promotes Glioma Growth through Neuroligin-3 Secretion. *Cell*. 2015; 161 (4).
11. Andreansky S., He B., van Cott J., McGhee J., Markert J.M., Gillespie G.Y. Treatment of intracranial gliomas in immunocompetent mice using herpes simplex viruses that express murine interleukins. *Gen. Ther.* 2017; 5: 121–130.
12. Wang Y., Yang J., Zheng H. Expression of mutant p53 proteins implicates a lineage relationship between neural stem cells and malignant astrocytic glioma in a murine model. *Cancer Cell*. 2019; 15 (6): 514–526.
13. Gerardo Caruso, Maria Caffo. Antisense Oligonucleotides in the Treatment of Cerebral Gliomas. Review of Concerning Patents. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*. 2017; 9: 2–12.
14. Pirollo K.F., Raita A., Slerb L.S., Chang E.H. Antisense therapeutics: from theory to clinical practice. *Pharmacol. Ther.* 2018; 99: 55–77.
15. Tamm I. Antisense therapy in malignant disease: status quo and quo vadis? *Clin. Sci*. 2016; 110: 427–442.
16. Venkatesh H.S. Neuronal activity promotes glioma growth on mouse with Chr2. *Cell*. 2015; 161 (4): 803–816.
17. Dean N.M., Bennett F.C. Antisense oligonucleotide-based therapeutics for cancer. *Oncogene*. 2019; 22: 9087–9096.
18. Caruso G., Caffo M., Alafaci C., Raudino G., Salpietro F.M., Tomasello F. Antisense oligonucleotides as an innovative therapeutic strategy in the treatment of high-grade gliomas. *Recent Pat. CNS Drug Discov*. 2019; 5: 53–69.
19. Amantana A., Iversen P.L. Pharmacokinetics and biodistribution of phosphorodiamidate morpholino antisense oligomers. *Curr. Opin-Pharmacol*. 2015; 5: 550–555.
20. Landen C.N. Jr., Chavez-Reyes A., Bucana C., Schmandt R., Deavers M.T., Lopez-Berestein G. Therapeutic EphA2 gene targeting in vivo using neutral liposomal small interfering RNA delivery. *Cancer Res*. 2015; 65: 6910–6918.
21. Akinc A., Zumbuehl A., Goldberg M., Leshchiner E.S., Busini V., Hossain N. A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. *Nat. Biotechnol*. 2018; 26: 561–569.
22. Ito T.K., Ishii G., Chiba H., Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene*. 2017; 26: 7194–7203.
23. Kang C., Yuan X., Li F., Pu P., Yu S., Shen C. Evaluation of folate-PAMAM for the delivery of antisense oligonucleotides to rat C6 glioma cells in vitro and in vivo. *J. Biomed. Mater. Res*. 2017; 93: 585–594.
24. Lin Z.X., Yang L.J., Huang Q., Lin J.H., Ren J., Chen Z.B. Inhibition of tumor-induced edema by antisense VEGF is mediated by suppressive vesiculo-vacuolar organelles (VVO) formation. *Cancer Sci*. 2018; 99: 2540–2546.

25. Yang L., Lin Z., Huang Q., Lin J., Chen Z., Zhou L. Effect of vascular endothelial growth factor on remodeling of C6 glioma tissue in vivo. *J. Neurooncol.* 2018; 103: 33–41.
26. Tian X.X., Zhang Y.G., Du J., Zheng J. Effect of antisense epidermal growth factor receptor cDNA transfection on telomerase activity of glioblastomas cells. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2015; 37: 314–319.
27. Deidda G., Allegra M., Cerri C., Naskar S., Bony G., Zunino G. Early depolarizing GABA controls critical-period plasticity in the rat visual cortex. *Nat. Neurosci.* 2017; 564. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.3890>.
28. Chu S., Yuan X., Li Z., Jiang P., Zhang J. C-Met antisense oligodeoxynucleotide inhibits growth of glioma cells. *Surg. Neurol.* 2016; 65: 533–538.
29. Halatsch M.E., Schmidt U., Behnke-Mursch J., Unterberg A., Rainer Wirtz C. Epidermal growth factor receptor inhibition for the treatment of glioblastoma multiforme and other malignant brain tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2016; 32: 74–89.
30. Morrison R.S. Suppression of basic fibroblast growth factor expression by antisense oligodeoxynucleotides inhibits the growth of transformed human astrocytes. *J. Biol. Chem.* 2017; 266: 728–734.
31. Kamps D., Dehmelt L. De-blurring signal network dynamics. *Chem. Biol.* 2017; 4: 1–12.
32. Nagel G., Ollig D., Fuhrmann M., Kateriya S., Musti A.M., Bamberg E., Hegemann P. Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science.* 2020; 296: 2395–2398.
33. Feldbauer K., Zimmermann D., Pintschovius V., Spitz J., Bamann C., Bamberg E. Channelrhodopsin-2 is a leaky proton pump. *PNAS.* 2019; 106: 12317–12322.
34. Naumann U., Bähr O., Wolburg H., Altenberend S., Wick W., Liston P. Adenoviral expression of XIAP antisense RNA induces apoptosis in glioma cells and suppresses the growth of xenografts in nude mice. *Gene Ther.* 2017; 14: 147–161.
35. Deisseroth K. Optogenetics. *Nat. Methods.* 2017; 8: 26–29.
36. Nagel G., Ollig D., Fuhrmann M., Kateriya S., Musti A.M., Bamberg E., Hegemann P. Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science.* 2020; 296: 2395–2398.
37. Naso M.F., Tomkowicz B., Perry W.L., Strohl W.R. Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene therapy. *Bio. Drugs.* 2017; 31: 317–334.
38. Bentley J.N., Chestek C., Stacey W.C., Patil P.G. Optogenetics in epilepsy. *Neurosurg. Focus.* 2013; 34: E4.
39. Bruno Camporeze, Bruno Alcântara Manica. Optogenetics: the new molecular approach to control functions of neural cells in epilepsy, depression and tumors of the central nervous system. *Am. J. Cancer. Res.* 2018; 8 (10): 1900–1918.
40. Marcus H.J., Carpenter K.L.H., Price S.J., Hutchinson P.J. In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. *J. Neuro-Oncol.* 2016; 97: 11–23.
41. Rzeski W., Turski L., Ikonomidou C. Glutamate antagonists limit tumor growth. *PNAS.* 2019; 98: 6372–6377.
42. Spalletti C., Alia C., Lai S., Panarese A., Conti S., Micera S. Combining robotic training and inactivation of the healthy hemisphere restores pre-stroke motor patterns in mice. *Elife.* 2018; 6: 1–31. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.28662>.
43. Matsuno A., Nagashima T., Katayama H., Tamura A. In vitro and in vivo delivery of antisense oligodeoxynucleotides using lipofection: application of antisense technique to growth suppression of experimental glioma. In: Phillips M.I., ed. *Antisense techniques: methods in enzymology.* Vol. 313. Orlando: Academic Press; 2018: 359–372.
44. Akira Matsuno. Tadashi Nagashima Specific gene suppression using antisense strategy for growth suppression of glioma. *Med. Electron. Microsc.* 2017; 37: 158–161.
45. Gunaydin L.A., Yizhar O., Berndt A., Sohal V.S., Deisseroth K., Hegemann P. Ultrafast optogenetic control. *Nat. Neurosci.* 2016; 13: 387–392.
46. Coen D.M., Kosz-Vnenchak M., Jacobson J.G., Leib D.A., Bogard C.L., Schaffer P.A. Thymidine kinase-negative herpes simplex virus mutants establish latency in mouse trigeminal ganglia but do not reactivate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018; 86: 4736–4740.
47. Jiang H., Clise-Dwyer K., Ruisaard K.E., Fan X., Tian W., Gumin J. Delta-24-RGD oncolytic adenovirus elicits anti-glioma immunity in an immunocompetent mouse model. *PLoS ONE.* 2014; 9: e97407.
48. Yamaguchi F., Morrison R.S., Takahashi H., Teramoto A. Anti-telomerase therapy suppressed glioma proliferation. *Oncol. Rep.* 2019; 6: 773–776.
49. Dias N., Stein C.A. Antisense oligonucleotides: Basic concept and mechanisms. *Mol. Cancer Ther.* 2019; 1: 347–355.

50. Ko D., Hawkins L., Yu D.C. Development of transcriptionally regulated oncolytic adenoviruses. *Oncogene*. 2015; 24: 7763–7774.
51. Caffo M., Caruso G., Barresi V., Pino M.A., Venza M., Alataci C. Immunohistochemical study of CD68 and CR3/43 in astrocytic gliomas. *J. Analyt. Oncol.* 2019; 1: 42–49.

*Received October 11, 2021; accepted November 14, 2021.*

#### Information about the authors

**Gorbunov Aleksandr Andreevich**, 5<sup>th</sup>-year Student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Ave., 5/7; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2886-6178>.

**Shipitsyna Tat'yana Mikhaylovna**, 6<sup>th</sup>-year Student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Ave., 5/7; e-mail: tanya.823@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1480-466X>.

**Pilipenko-Koshel' Ekaterina Borisovna**, Teaching Assistant, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Ave., 5/7; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6027-4682>.

#### For citation

Gorbunov A.A., Shipitsyna T.M., Pilipenko-Koshel' E.B. Novye potentsial'nye metody lecheniya gliom golovnogo mozga [New potential treatment for brain glioma]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 4: 32–44. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-32-44 (in Russian).

УДК 616.517-009:612.81

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-45-53

## ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

М.В. Машина, А.С. Нестеров, К.А. Коробочкина,  
А.В. Былинкина, Е.А. Козырева, Т.А. Петухов

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

*Псориаз – это хронический неинфекционный воспалительный дерматоз, характеризующийся избыточной пролиферацией эпителиоцитов, нарушением их дифференциации, нередко вовлекающий в процесс опорно-двигательный аппарат.*

*Материалы и методы.* Обследовано 60 больных псориазом, из них 39 мужчин и 21 женщина в возрасте от 21 до 69 лет (средний возраст обследуемых  $46,3 \pm 13,94$  года). Всем больным проводился стандартный дерматологический и неврологический осмотр. Двигательная функция исследовалась с помощью оценки коленного, локтевого и ахиллова рефлексов. Болевая чувствительность устанавливалась после укола тыльной поверхности большого пальца специальной иглой с притупленным концом. Для статистического анализа использовались непараметрические методы. Для проверки отличий между независимыми группами больных применялся Mann – Whitney U-test. Распределение признака оценивалось с помощью вероятностного калькулятора. Статистические значимыми считались отличия при уровне вероятности более 95 % ( $p < 0,05$ ).

*Результаты.* Легкая степень псориаза установлена у 8 (13,3 %) больных, умеренно тяжелый псориаз – у 14 (23 %) пациентов (индекс PASI 11–30 баллов), тяжелая форма псориаза – у 38 (63,7 %) больных (индекс PASI более 30 баллов). Псориаз I типа определялся у 32 (53,2 %) больных, II типа – у 28 (46,8 %).

У 30 (50 %) больных обнаружены нарушения функции периферической нервной системы. У 12 (20 %) чел. наблюдались симметричные сенсорные и двигательные нарушения в дистальных отделах всех четырех конечностей. У 9 (15 %) чел. отмечалось симметричное снижение коленного и ахиллова рефлексов. Девять (15 %) больных псориазом имели симметричное снижение тактильной и температурной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей.

*Выводы.* У больных псориазом часто встречается дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия. Тяжелое течение псориаза сопровождается дистальной симметричной сенсорно-моторной полинейропатией.

**Ключевые слова:** псориаз, коморбидность, демиелинизация, полинейропатия.

**Введение.** Псориаз – это хронический неинфекционный воспалительный дерматоз, характеризующийся избыточной пролиферацией эпителиоцитов, нарушением их дифференциации, нередко вовлекающий в процесс опорно-двигательный аппарат [1].

Распространенность псориаза в Российской Федерации по данным 2019 г. составляет 264,5 на 100 тыс. взрослого населения [2]. Среди заболеваний кожи псориаз является наиболее частой причиной инвалидности. По некоторым данным, направление на медико-социальную экспертизу по причине псориаза чаще всего встречается среди детей и пациентов молодого трудоспособного возраста [3].

Поражение суставов, патологические изменения ногтей, наличие высыпаний на от-

крытых участках кожи и «рабочих» поверхностях – на ладонях и подошвах – неблагоприятно сказываются на качестве жизни больных псориазом [3, 4]. Дополнительным фактором, снижающим качество жизни у больных псориазом, является наличие коморбидной патологии. У больных псориазом молодого возраста повышены риски развития кардиоваскулярной патологии, метаболического синдрома, болезни Крона и неспецифического язвенного колита [5, 6]. Псориазическая болезнь означает наличие объединяющих иммуноопосредованных механизмов, вызывающих поражение кожи, суставов, ногтей и внутренних органов. По мнению многих авторов, патология нервной системы является одним из видов коморбидности при псориазе, которые могут

быть результатом схожих иммунологических процессов в коже и нервной ткани [6, 7]. У больных псориазом наблюдается изменение variability сердечного ритма в сторону парасимпатикотонии, что свидетельствует о нарушении автономной регуляции сердечно-сосудистой системы [7–9]. По некоторым данным, у больных псориазом обнаруживаются симметричные нарушения вибрационной, тактильной, болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах всех четырех конечностей. В некоторых случаях сенсорные нарушения сочетаются с поражением моторных волокон. Приведены данные биопсии икроножного нерва у больных псориазом, устанавливающие демиелинизирующий характер повреждения нервных волокон [10–12].

Таким образом, особенный интерес представляет диагностическая оценка состояния периферической нервной системы у больных псориазом [13, 14]. Полный неврологический осмотр, включающий сбор анамнеза, оценку мышечной силы и тактильной, вибрационной, температурной, болевой чувствительности, позволяет оценить состояние моторных и сенсорных волокон.

**Цель исследования.** Оценить состояние периферической нервной системы у больных псориазом.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено больным псориазом, находившимся на стационарном лечении в кожно-венерологическом отделении ГУЗ «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» г. Ульяновска. Обследовано 60 пациентов: 39 мужчин и 21 женщина в возрасте от 21 до 69 лет (средний возраст  $46,3 \pm 13,94$  года). В исследование включены больные вульгарной формой псориаза в прогрессирующей стадии, в возрасте старше 18 лет. К исключаяющим критериям относилось наличие в анамнезе ряда патологий, таких как сахарный диабет, онкологические заболевания, хроническая почечная недостаточность, алкоголизм, аутоиммунные и наследственные заболевания, инфекции (ВИЧ-инфекция, боррелиоз), а также прием лекарственных препаратов с нейротоксическим эффектом, бытовые и промышленные интоксикации. Всем больным проводилась десенсибилизирующая системная тера-

пия, комбинированная топическая терапия и фототерапия, в т.ч. фотохимиотерапия (ПУВА-терапия и УФБ-311-терапия). Контрольная группа состояла из 40 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 42 лет (средний возраст  $29,6 \pm 8,3$  года), не имевших заболеваний дерматовенерологического и неврологического профиля.

Всем больным проводился стандартный дерматологический осмотр. Вульгарная форма псориаза устанавливалась при наличии характерного статуса кожных покровов. Псориазные папулы отчетливо отграничивались от участков здоровой кожи и локализовались преимущественно на волосистой части головы, туловище, разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей. Папулы имели ярко-розовую и/или красную окраску, были неравномерно покрыты серебристо-белыми чешуйками, которые легко отсоединялись при поскабливании поверхности элементов. С помощью предметного стекла при поскабливании папул диагностировались характерные феномены псориазной триады. Прогрессирующая стадия характеризовалась распространенностью, появлением новых высыпаний, склонных к объединению в бляшки, и наличием свежих папул на месте травм. Тип псориаза определялся на основании возраста больного, в котором обнаруживались первые псориазные высыпания, и наличия наследственной связи заболевания. Тип I диагностирован у больных в возрасте до 40 лет, при этом присутствовало семейное наследование псориаза. Тип II установлен среди больных с началом псориаза в возрасте старше 40 лет и отсутствием заболевания в семье. Для оценки степени тяжести кожного статуса всем больным определялся индекс площади и тяжести псориазных поражений (Psoriasis Area and Severity Index (PASI)). Минимальное значение PASI соответствовало 0 баллам, максимальное – 72. При PASI до 10 баллов устанавливалась легкая степень псориаза, от 11 до 30 баллов – умеренно тяжелый псориаз, свыше 30 баллов – тяжелое течение заболевания [1].

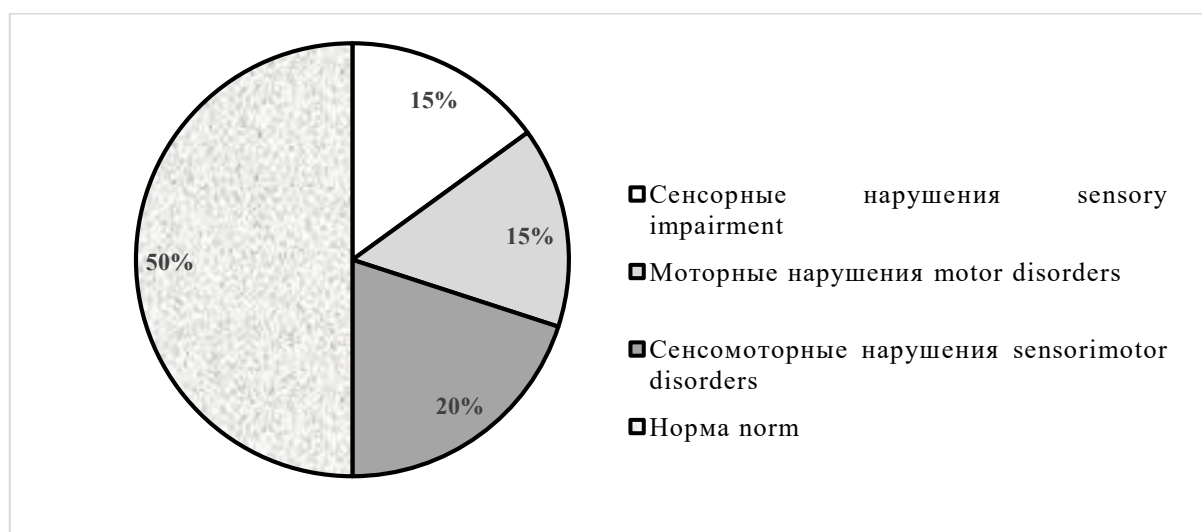
Легкая степень псориаза выявлена у 8 (13,3 %) больных псориазом, умеренно тяжелый псориаз – у 14 (23 %) чел., тяжелая форма заболевания – у 38 (63,7 %) чел. Псо-

риаз I типа установлен у 32 (53,2 %) больных, II типа – у 28 (46,8 %).

В соответствии с целью работы после проведения дерматологического осмотра у всех больных псориазом оценивалось состояние периферической нервной системы. Для оценки статуса нервной системы проводился стандартный неврологический осмотр. Двигательная функция исследовалась с помощью оценки коленного, локтевого и ахиллова рефлексов. Болевая чувствительность устанавливалась после укола тыльной поверхности большого пальца специальной иглой с притупленным концом. Состояние температурной чувствительности оценивалось при контакте кожи с поверхностями предметов разной температуры. Вибрационная чувствительность определялась с помощью камертона, тактильная чувствительность – прикосновением клочком ваты, кисточкой к коже. У всех больных было получено согласие на обработку персональных данных.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 12.0. Для статистического анализа применялись непараметрические методы. Для установления различий между независимыми группами больных использовался Mann – Whitney U-test. Распределение признака оценивалось с помощью вероятностного калькулятора. Статистически значимыми считались различия при уровне вероятности более 95 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** У 30 (50 %) больных псориазом обнаружены нарушения функции периферической нервной системы: у 12 (20 %) больных наблюдались симметричные сенсорные и двигательные нарушения в дистальных отделах всех четырех конечностей, у 9 (15 %) чел. – симметричное снижение коленного и ахиллова рефлексов, у 9 (15 %) пациентов – симметричное снижение тактильной и температурной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей (рис. 1).



**Рис. 1.** Полинейропатия у больных псориазом

**Fig. 1.** Polyneuropathy in patients with psoriasis

В зависимости от степени тяжести дерматоза все больные псориазом были разделены на три группы. При легком течении псориаза снижение сухожильных рефлексов наблюдалось у 2 больных, снижение тактильной и температурной чувствительности – у 4 больных.

При умеренно тяжелом течении псориаза асимметричное снижение коленного и ахиллова рефлексов отмечалось у 5 больных, сенсорные симметричные нарушения – у 3 больных, одновременно чувствительные и двигательные расстройства в дистальных отделах

конечностей – у 2 пациентов. Симметричные дистальные сенсорные и двигательные нарушения в верхних и нижних конечностях чаще ( $p < 0,05$ ) встречались при тяжелом течении заболевания по сравнению с его умеренно тяжелой формой (табл. 1).

Сравнение частоты встречаемости чувствительных и двигательных расстройств у больных псориазом разной степени тяжести и в контрольной группе не выявило статистически значимых отличий.

Таблица 1  
Table 1

**Особенности характера полинейропатии в зависимости от тяжести псориаза, n (%)**

**Polyneuropathy characteristics depending on psoriasis severity, n (%)**

Характер полинейропатии Polyneuropathy pattern	Легкое течение Mild disease	Умеренно тяжелое течение Moderate-to-severe disease	Тяжелое течение Severe disease
Моторная Motor	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)
Сенсорная Sensory	4 (44,5)	3 (33,3)	2 (22,2)
Сенсорно-моторная Sensorimotor	–	2 (16,7)	10 (83,3) <sup>p1</sup>

**Примечание.** p1 –  $p < 0,05$  при сравнении групп больных умеренно тяжелым и тяжелым псориазом.

**Note.** p1 –  $p < 0.05$  when comparing patients with moderate-to-severe psoriasis with those with severe psoriasis.

Для уточнения состояния периферической нервной системы все больные были разделены на две группы в зависимости от типа дерматоза. Снижение сухожильных рефлексов встречалось у 6 (67 %) больных псориазом I типа и у 3 (33 %) больных псориазом II типа. Снижение болевой и тактильной чувствительности в дистальных отделах конечностей отмечалось соответственно у 4 (44,5 %) и 5 (55,5 %) пациен-

тов. Выпадение сухожильных рефлексов и снижение температурной чувствительности в конечностях у больных псориазом I типа наблюдалось чаще ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с псориазом II типа (табл. 2). Сравнение частоты встречаемости чувствительных и двигательных расстройств у больных псориазом I и II типов с результатами контрольной группы не выявило статистически значимых различий.

Таблица 2  
Table 2

**Особенности характера полинейропатии в зависимости от типа псориаза, n (%)**

**Polyneuropathy characteristics depending on psoriasis pattern, n (%)**

Характер полинейропатии Polyneuropathy pattern	Тип I Type I	Тип II Type II
Моторная Motor	6 (67)	3 (33)
Сенсорная Sensory	4 (44,5)	5 (55,5)
Сенсорно-моторная Sensorimotor	10 (83,3) <sup>p1</sup>	2 (16,7)

**Примечание.** p1 –  $p < 0,05$  при сравнении больных псориазом I и II типов.

**Note.** p1 –  $p < 0.05$  when comparing patients with type I and type II psoriasis.



У больных псориазом часто встречалась дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия. Известно, что сердечно-сосудистая дисфункция у больных псориазом возникает в результате патологических взаимодействий между автономной нервной и иммунной системами [15, 16]. Цитокиновый ответ по Th-1- и Th-17-типу, являющийся ключевым в патологической кератинизации и воспалении при псориазе, может приводить в т.ч. к поражению нервных волокон. Нарушения микроциркуляции, обнаруживаемые в коже больных псориазом, наблюдаются и в нервных волокнах. Таким образом, демиелинизирующие процессы при псориазе возникают из-за нарушения кровотока в эндоневральных сосудах [17]. Наличие дистальной симметричной сенсорно-моторной полинейропатии у больных с тяжелым течением псориаза может быть результатом блокады проводимости, возникающей при демиелинизации [18, 19].

В ряде исследований установлена высокая степень генетической детерминированности сахарного диабета и метаболического синдрома у больных псориазом I типа. Поздние сосудистые осложнения этих заболеваний развиваются в результате оксидативного стресса, который приводит к развитию аксонопатии и разрушению миелиновой оболочки [6, 20].

Таким образом, реабилитация больных с тяжелым течением псориаза должна быть основана на комплексном подходе при выборе системной и топической терапии. При наличии полинейропатии больным псориазом целесообразно назначать препараты с антиоксидантным эффектом. Для оценки степени тяжести псориаза оправдано исследование ахилловых, коленных рефлексов и применение тестов для оценки вибрационной, тактильной, болевой и температурной чувствительности.

**Вывод.** Тяжелое течение псориаза сопровождается дистальной симметричной сенсорно-моторной полинейропатией.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Кубанов А.А., Хайрутдинов В.Р., Кохан М.М., Артемьева А.В., Дербин С.И., Черняева Е.В., Иванов Р.А. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата наталимумаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы VCD-085-2-ext. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (3): 54–64.
2. Матушевская Е.В., Коновалова М.В., Владимирова Е.В., Свищевская Е.В. Патогенез и терапия псориаза и псориазического артрита. Клиническая дерматология и венерология. 2019; 18 (5): 634–642.
3. Низамова Э.Р., Мишина О.С., Сухарев А.В. Медико-организационные проблемы экспертизы с целью присвоения инвалидности пациентам с заболеваниями кожи. Health and social care journal. 2019; 1 (8): 13–16.
4. Латына Е.Ю. Медико-социальная экспертиза и методы реабилитации хронического распространенного псориаза. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2015; 18 (1): 54–56.
5. Кольцова И.В., Башкова И.Б. Распространенность коморбидной патологии у больных с псориазом в условиях дерматологического стационара. Междисциплинарный студенческий научный вестник. 2020; 2. URL: <https://stud-messenger.ru/journal/issue-9/article-226> (дата обращения: 23.05.2021).
6. Сидярова А.Д. Коморбидность при псориазе. Клинический случай. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018; 8 (10): 470–471.
7. Круглова Л.С., Львов А.Н., Каграманова А.В., Князев О.В. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2019; 47 (6): 568–578.
8. Ken-Ya Murata, Hideto Miwa, Tomoyashi Kondo. Myelin-associated glycoprotein-related neuropathy associated with psoriasis: a case report. Journal of Medical Case Reports. URL: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-7-4> (дата обращения: 23.05.2021). DOI: 10.1186/1752-1947-7-4.
9. Свечникова Е.В., Спицына А.В., Немчинова О.Б., Лыкова С.Г., Максимова Ю.В., Максимов В.Н. Общие генетические аспекты псориаза и сахарного диабета 20-го типа. Медицинский альманах. 2018; 3 (54): 124–127.

10. *Jing Li, Bing Niu, Xiaoling Wang, Huaiqiang Hu, Bingzhen Cao.* A case report of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies accompanied by type 2 diabetes mellitus and psoriasis. *Medicine.* 2017; 96 (19). URL: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006922> (дата обращения 23.05.2021). DOI: 10.1097/MD.0000000000006922.
11. *Hara M., Mizutani T., Tamura M., Ono S., Oishi M., Hanawa S.* A case of multiple mononeuropathy associated with pustulosis palmaris et plantaris (PPP). *Rinsho Shinkeigaku.* 1991; 31 (9): 1025–1028. Japanese. PMID: 1769152.
12. *Веретельник К.А., Федотов В.П.* Состояние вегетативной нервной системы у больных псориазом, осложнённым малассезиозом кожи. *Дерматология. Венерология. Сексопатология.* 2016; 1 (4): 243–245.
13. *Фисун А.В., Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Макаров Н.С., Кравченко С.С., Шабогина А.А., Попова О.В.* Заболевания нервной системы, коморбидные псориазу (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016; 12 (2): 300–303.
14. *Кучер А.Н.* Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19 (2): 171–181.
15. *Безносков Е.В., Лебедев И.А., Зотов П.Б., Зайнетдинова Д.З., Фадеева А.И.* Полинейропатии при злокачественных новообразованиях: диагностика, лечение, реабилитация (обзор). *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2019; 2: 47–51.
16. *Колоколова А.М., Ситкали И.В., Колоколов О.В.* Наследственные нейропатии: систематизация и диагностика (клинический случай наследственной моторно-сенсорной нейропатии IA типа). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016; 12 (3): 370–374.
17. *Ахмеджанова Л.Т., Баринев А.Н., Строков И.А.* Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2018; 4: 113–119.
18. *Меццержакова А.В., Зоркин Е.К., Зинченко А.А.* Особенности поражения периферической нервной системы у пациентов с онкогематологической патологией. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017; 20 (3): 159–163.
19. *Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В.* Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни.* 2016; 6 (6): 44–52.
20. *Ситкали И.В., Колоколов О.В., Лукина Е.В., Григорьева Е.А., Попова О.В.* Полинейропатии: клинический полиморфизм и алгоритмы диагностики (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016; 12 (2): 292–295.

*Поступила в редакцию 27.05.2021; принята 01.10.2021.*

#### **Авторский коллектив**

**Машина Мария Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [mashina\\_mv@mail.ru](mailto:mashina_mv@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2939-0482>.

**Нестеров Алексей Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [nesterov-alex@mail.ru](mailto:nesterov-alex@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

**Коробочкина Ксения Андреевна** – студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [kkorobo4ina2012@mail.ru](mailto:kkorobo4ina2012@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5879-6919>.

**Былинкина Алена Валерьевна** – студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [bylinkina.alena@mail.ru](mailto:bylinkina.alena@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4084-2099>.

**Козырева Елизавета Александровна** – студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [liza081097@gmail.com](mailto:liza081097@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0786-5379>.

**Петухов Тимур Александрович** – студент медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 4321017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: meduch73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9392-0786>.

#### Образец цитирования

Машина М.В., Нестеров А.С., Коробочкина К.А., Былинкина А.В., Козырева Е.А., Петухов Т.А. Особенности состояния периферической нервной системы у больных псориазом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 45–53. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-45-53.

## CHARACTERISTICS OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH PSORIASIS

M.V. Mashina, A.S. Nesterov, K.A. Korobochkina, A.V. Bylinkina,  
E.A. Kozyreva, T.A. Petukhov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Psoriasis is a chronic non-infectious inflammatory dermatosis characterized by excessive proliferation of epithelial cells, impaired differentiation, often involving the musculoskeletal system.*

*Materials and Methods. The authors examined 60 patients with psoriasis, 39 men and 21 women, aged from 21 to 69 (the average subject age was  $46.3 \pm 13.94$ ). All patients underwent a standard dermatological and neurological examination. Motor function was assessed according to knee jerk, elbow jerk and Achilles jerk. Pain sensitivity was established after pricking the thumb dorsum with a special blunt-end needle. Nonparametric methods were used for statistical analysis. The Mann-Whitney U-test was used to check the differences between independent groups of patients. The distribution of characteristic was assessed using a probability calculator. Differences were statistically significant at 95 % probability ( $p < 0.05$ ).*

*Results. Mild psoriasis was found in 8 patients (13.3 %), moderate-to-severe psoriasis – in 14 patients (23 %) (PASI=11–30), severe psoriasis – in 38 patients (63.7 %) (PASI>30). Type I psoriasis was detected in 32 patients (53.2 %), type II – in 28 patients (46.8 %).*

*Dysfunctions of the peripheral nervous system were found in 30 patients (50 %). In 12 subjects (20 %) symmetrical sensory and motor disturbances were observed in the distal parts of all four limbs. In 9 patients (15 %) symmetrical decrease in knee and Achilles jerks was observed. Symmetrical decrease in tactile and temperature sensitivity in the distal parts of the lower extremities was noted in 9 patients with psoriasis (15 %).*

*Conclusion. Distal symmetric sensorimotor polyneuropathy is common in patients with psoriasis. Severe psoriasis is accompanied by distal symmetric sensorimotor polyneuropathy.*

**Key words:** psoriasis, comorbidity, demyelination, polyneuropathy.

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

#### References

1. Bakulev A.L., Samtsov A.V., Kubanov A.A., Khayrutdinov V.R., Kokhan M.M., Artem'eva A.V., Derbin S.I., Chernyaeva E.V., Ivanov R.A. Dolgosrochnaya effektivnost' i bezopasnost' preparata netakimab u patsientov so srednetyazhelym i tyazhelym vul'garnym psoriazom. Rezul'taty otkrytogo prodlenogo klinicheskogo issledovaniya II fazy BCD-085-2-ext [Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with moderate to severe psoriasis. Results of phase II open-label extended clinical trial BCD-085-2-ext]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019; 95 (3): 54–64 (in Russian).
2. Matushevskaya E.V., Konovalova M.V., Vladimirova E.V., Svirshchevskaya E.V. Patogenez i terapiya psoriaza i psoriaticeskogo artrita [Pathogenesis and therapy of psoriasis and psoriatic arthritis]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019; 18 (5): 634–642 (in Russian).
3. Nizamova E.R., Mishina O.S., Sukharev A.V. Mediko-organizatsionnye problemy ekspertizy s tsel'yu prisvoeniya invalidnosti patsientam s zabolovaniyami kozhi [Medical and organizational problems of a medical expert consultation assigning disability to patients with skin diseases]. *Health and social care journal*. 2019; 1 (8): 13–16 (in Russian).

4. Lapina E.Yu. Mediko-sotsial'naya ekspertiza i metody rehabilitatsii khronicheskogo rasprostranennogo psoriaza [Medical and social expert consultation and rehabilitation methods of chronic widespread psoriasis]. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i rehabilitatsiya*. 2015; 18 (1): 54–56 (in Russian).
5. Kol'tsova I.V., Bashkova I.B. Rasprostranennost' komorbidnoy patologii u bol'nykh s psoriazom v usloviyakh dermatologicheskogo statsionara. *Mezhdistsiplinarnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik*. 2020; 2. Available at: <https://stud-messenger.ru/journal/issue-9/article-226> (accessed: May 23, 2021) (in Russian).
6. Sidlyarova A.D. Komorbidnost' pri psoriaze. Klinicheskiy sluchay [Comorbidity in psoriasis. Clinical case]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2018; 8 (10): 470–471 (in Russian).
7. Kruglova L.S., L'vov A.N., Kagramanova A.V., Knyazev O.V. Psoriaz i vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika: puti patogeneza i voprosy vybora genno-inzhenernykh preparatov (obzor literatury) [Psoriasis and inflammatory bowel diseases: Pathogenetic pathways and the choice of biologic therapy (literature review)]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2019; 47 (6): 568–578 (in Russian).
8. Ken-Ya Murata, Hideto Miwa, Tomoyashi Kondo. Myelin-associated glycoprotein-related neuropathy associated with psoriasis: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. Available at: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-7-4> (accessed: May 23, 2021). DOI:10.1186/1752-1947-7-4.
9. Svechnikova E.V., Spitsyna A.V., Nemchaninova O.B., Lykova S.G., Maksimova Yu.V., Maksimov V.N. Obshchie geneticheskie aspekty psoriaza i sakharnogo diabeta 20-go tipa [General genetic aspects of psoriasis and type 2 diabetes mellitus]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2018; 3 (54): 124–127 (in Russian).
10. Jing Li, Bing Niu, Xiaoling Wang, Huaiqiang Hu, Bingzhen Cao. A case report of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies accompanied by type 2 diabetes mellitus and psoriasis. *Medicine*. 2017; 96 (19). Available at: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006922> (accessed: May 23, 2021). DOI: 10.1097/MD.0000000000006922.
11. Hara M., Mizutani T., Tamura M., Ono S., Oishi M., Hanawa S. A case of multiple mononeuropathy associated with pustulosis palmaris et plantaris (PPP). *Rinsho Shinkeigaku*. 1991; 31 (9): 1025–1028. Japanese. PMID: 1769152.
12. Veretel'nik K.A., Fedotov V.P. Sostoyanie vegetativnoy nervnoy sistemy u bol'nykh psoriazom, oslozhnennym malasseziozom kozhi [Autonomic nervous system in patients with psoriasis complicated by skin malasseziosis]. *Dermatologiya. Venerologiya. Seksopatologiya*. 2016; 1 (4): 243–245 (in Russian).
13. Fisun A.V., Kolokolov O.V., Bakulev A.L., Makarov N.S., Kravchenya S.S., Shabogina A.A., Popova O.V. Zabolevaniya nervnoy sistemy, komorbidnye psoriazu (obzor) [Comorbidities of the nervous system associated with psoriasis (review)]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016; 12 (2): 300–303 (in Russian).
14. Kucher A.N. Neyrogennoe vospalenie: biokhimicheskie markery, geneticheskiy kontrol' i bolezni [Neurogenic inflammation: Biochemical markers, genetic control, and disease]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2020; 19 (2): 171–181 (in Russian).
15. Beznosov E.V., Lebedev I.A., Zotov P.B., Zaynetdinova D.Z., Fadeeva A.I. Polineyropatii pri zlo-kachestvennykh novoobrazovaniyakh: diagnostika, lechenie, rehabilitatsiya (obzor) [Polyneuropathies in malignant neoplasms: Diagnosis, treatment, and rehabilitation (review)]. *Palliativnaya meditsina i rehabilitatsiya*. 2019; 2: 47–51 (in Russian).
16. Kolokolova A.M., Sitkali I.V., Kolokolov O.V. Nasledstvennyye neyropatii: sistematizatsiya i diagnostika (klinicheskiy sluchay nasledstvennoy motorno-sensornoj neyropatii IA tipa) [Hereditary neuropathies: Systematization and diagnosis (clinical case of hereditary sensory neuropathy type IA)]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016; 12 (3): 370–374 (in Russian).
17. Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N., Stokov I.A. Diabeticheskie i nediabeticheskie polineyropatii u patsientov s sakharnym diabetom [Diabetic and non-diabetic polyneuropathies in patients with diabetes mellitus]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2018; 4: 113–119 (in Russian).
18. Meshcheryakova A.V., Zorkin E.K., Zinchenko A.A. Osobennosti porazheniya perifericheskoy nervnoy sistemy u patsientov s onkogematologicheskoy patologiyey [Lesions of the peripheral nervous system in patients with hematologic oncology]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2017; 20 (3): 159–163 (in Russian).
19. Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Khronicheskaya vospalitel'naya demieliniziruyushchaya polineyropatiya u vzroslykh: printsipy diagnostiki i terapiya pervoy linii [Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: Principles of diagnosis and first-line therapy]. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2016; 6 (6): 44–52 (in Russian).

20. Sitkali I.V., Kolokolov O.V., Lukina E.V., Grigor'eva E.A., Popova O.V. Polineuropatii: klinicheskiy polimorfizm i algoritmy diagnostiki (obzor) [Polyneuropathies: Clinical polymorphism and algorithms of diagnostics (review)]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016; 12 (2): 292–295 (in Russian).

*Received May 27, 2021; accepted October 01, 2021.*

#### Information about the authors

**Mashina Mariya Vladimirovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Infectious and Skin-Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: mashina\_mv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2939-0482>.

**Nesterov Aleksey Sergeevich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Infectious and Skin-Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: nesterov-alex@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

**Korobochkina Kseniya Andreevna**, Student, Medical Department, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kkorobo4ina2012@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5879-6919>.

**Bylinkina Alena Valer'evna**, Student, Medical Department, Ulyanovsk State University. 4321017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: bylinkina.alena@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4084-2099>.

**Kozyreva Elizaveta Aleksandrovna**, Student, Medical Department, Ulyanovsk State University. 4321017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: liza081097@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0786-5379>.

**Petukhov Timur Aleksandrovich**, Student, Medical Department, Ulyanovsk State University. 4321017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: meduch73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9392-0786>.

#### For citation

Mashina M.V., Nesterov A.S., Korobochkina K.A., Bylinkina A.V., Kozyreva E.A., Petukhov T.A. Osobennosti sostoyaniya perifericheskoy nervnoy sistemy u bol'nykh psoriazom [Characteristics of peripheral nervous system in patients with psoriasis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskoy zhurnal*. 2021; 4: 45–53. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-45-53 (in Russian).

УДК 618.5-06

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-54-58

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА COL1A1 У РОДИЛЬНИЦ С РОДОВЫМИ ТРАВМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Х.М. Лайпанова, Н.А. Жаркин, Ю.А. Шатилова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград, Россия

*Цель работы – определить роль полиморфизма гена COL1A1 у женщин с родовыми травмами мягких тканей родовых путей.*

*Материалы и методы.* В исследовании приняло участие 62 родильницы, которые были разделены на 2 группы. В первую группу включены 45 (72,5 %) родильниц, у которых мутация коллагена типа 1, альфа 1 Sp1-polymorphism (G2046T) G/G не обнаружена. Во второй группе, состоящей из 16 (27,5 %) родильниц, обнаружена мутация гена COL1A1 Sp1-polymorphism (G2046T) G/T. В процессе проведения исследования у одной пациентки обнаружена гомозиготная мутация Sp1-polymorphism (G2046T) T/T. Пациентки были сопоставимы по возрасту, паритету и средней массе плода.

*Результаты.* У пациенток с мутацией COL1A1 Sp1-polymorphism (G2046T) частота родовых травм мягких тканей оказалась в 2,3 раза выше, чем у пациенток без мутации. Таким образом, подтверждено, что мутация данного гена имеет определенное значение в реализации риска травм мягких тканей родовых путей, что может послужить прогностическим критерием и основанием для проведения профилактических мероприятий в период беременности.

*Выводы.* Вопрос о рисках родового травматизма остается спорным. Одним из факторов может явиться мутация гена COL1A1.

**Ключевые слова:** родовый травматизм, недостаточность мышц тазового дна, полиморфизм гена коллагена 1 (COL1A1).

**Введение.** Акушерская травма промежности продолжает оставаться актуальной проблемой. Травмы родовых путей составляют до 40 % при естественном родоразрешении: у первородящих они встречаются до 73 % случаев, а при выполнении акушерских пособий достигают 90 % [1]. Частота разрывов промежности I и II степеней может не иметь официальной формы учета и регистрации, а частота разрывов промежности III степени колеблется от 0,4 до 5 % [2]. Предполагается, что половая дисфункция, которая возникла после травм мягких тканей родовых путей и выполнения акушерских пособий, должна рассматриваться как материнская заболеваемость. Причины возникновения разрыва промежности неоднородны. Одним из факторов, способствующих травматизму промежности в родах, является особенность тканей. Так, если промежность малорастяжимая, она травмируется даже при самом искусном проведении родов. К другим причинам следует отнести воспалительные заболевания женских половых

органов, продолжительность родового процесса, особенно периода изгнания, роды крупным плодом и т.д. [3].

Осмотр родовых путей после вагинальных родов не всегда выявляет скрытые травмы промежности. Существует мнение, что именно они играют значительную роль в дальнейшем изменении состояния тазового дна. Частота скрытых травм промежности у первородящих женщин достигает 26,9 %, а у повторнородящих – 8,5 % [4, 5]. Отдаленные последствия акушерских травм промежности возникают в различные сроки после родов. Их разделяют на ранние, которые формируются в течение года после родов, и поздние – через 15–20 лет. К ним относят несостоятельность мышц тазового дна, недержание мочи и кала, диспареунию, пролапс тазовых органов и т.д. [6].

В настоящее время одним из самых обсуждаемых предикторов развития пролапса тазовых органов продолжает оставаться акушерская травма [7]. Согласно данным зарубежных исследователей от 10 до 30 % есте-

ственных родов заканчиваются травмой *m. levator ani*, что впоследствии приводит к зиянию половой щели и уменьшению мышечной силы [8, 9]. Для снижения родового травматизма рекомендуется проводить первичную профилактику, направленную на исключение или уменьшение факторов риска, что позволит уменьшить количество разрывов промежности и их тяжесть [10, 11]. В связи с этим перспективным направлением следует считать изучение состояния соединительнотканых элементов мягких тканей, подвергающихся чрезмерному воздействию во время прохождения плода по родовому каналу.

**Цель исследования.** Определить роль полиморфизма коллагена типа 1, альфа 1 (COL1A1) у женщин с родовыми травмами мягких тканей родовых путей.

**Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 62 родильницы, которые были разделены на 2 группы. В первую группу включены 45 (72,5 %) родильниц, у которых мутация гена COL1A1 Sp1-polymorphism (G2046T) G/G не обнаружена. Во второй группе, состоящей из 16 (27,5 %) родильниц, обнаружена мутация Sp1-polymorphism (G2046T) G/T. Кроме того, у одной пациентки обнаружена гомозиготная мутация Sp1-polymorphism (G2046T) T/T.

В исследование были включены родильницы, родоразрешившиеся через естественные родовые пути, сопоставимые по возрасту и средней массе плода.

В первой группе 17 (37 %) женщин были первородящими, 28 (62,2 %) – повторнородящими; во второй группе – 7 (43,8 %) и 9 (56,2 %) соответственно. Средний возраст родильниц в первой группе составил  $28,8 \pm 1,4$ , во второй –  $30,1 \pm 1,6$  года; средняя масса новорожденных в первой группе –  $3470 \pm 168$  г, во второй –  $3410 \pm 154$  г, что указывает на отсутствие межгрупповых статистически значимых отличий акушерских причин травм мягких тканей ( $p > 0,05$ ).

Исследование проходило в клиническом родильном доме № 2 г. Волгограда, являющемся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии ВолгГМУ. Для анализа использовалась венозная кровь, взятая утром натощак с 7:00 до 7:30. Все пациентки подпи-

сали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и забор биологического материала. Изучение биологического материала проходило в ООО «Лаборатория Гемотест». Наименование исследования – коллаген тип I, альфа 1 COL1A1: Sp1-polymorphism (G2046T) (код GN0079), выделение ДНК (код GN001).

Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica 13.3. Совокупности количественных данных сравнивались при помощи t-критерия Стьюдента после проверки соответствия распределений нормальному с использованием критерия Шапиро – Уилка. Сравнение номинальных данных проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Был рассчитан показатель относительного риска (ОР) с 95 % доверительным интервалом.

**Результаты и обсуждение.** Белок коллагена типа 1 состоит из 2 цепей – проколлагена альфа 1 и проколлагена альфа 2. Их структура кодируется соответственно двумя близкими по структуре генами COL1A1 и COL1A2. Ген COL1A1 расположен на длинном плече хромосомы 17. Коллаген типа 1 – наиболее распространенный белок матрикса соединительной и костной тканей. Он придает механическую прочность и выполняет морфогенетическую функцию, влияя на рост, миграцию и дифференцировку клеток. COL1A1 относится к фибриллярным белкам, составляющим основу соединительной ткани организма и обеспечивающим ее прочность и эластичность.

Исследовался полиморфизм гена COL1A1 Sp1-polymorphism (G2046T) аллели S/s, в котором происходит замена нуклеотида гуанина на тимин в некодирующей области гена, затрагивающая сайт связывания транскрипционного фактора Sp1. Частота встречаемости мутантного варианта гена – 10–20 %. Международный код полиморфизма – rs1800012 [12].

В первой группе из 45 родильниц у 29 (65 %) родовые пути не были травмированы, а у 16 (35 %) обнаружены травмы мягких тканей родовых путей. Во второй группе из 16 родильниц у 3 (18,7 %) родовые пути были целы, а у 13 (81,3 %) – травмированы ( $\chi^2=9,9$ ,  $p < 0,05$ ; ОР 3,4, 95 % ДИ [1,2; 9,7]).

Следует отметить, что в первой группе у родильниц с родовым травматизмом у 8 (50 %) были разрывы задней и боковой стенок влагалища, у 2 (12,5 %) – разрыв шейки матки 1-й степени, у 2 (12,5 %) – разрыв промежности 1-й степени, у 2 (1,5 %) – небольшой разрыв половой губы. Оставшимся 2 (12,5 %) была проведена эпизиотомия: в одном случае показанием стала влагалищная родоразрешающая операция – вакуум-экстракция плода, во втором – угроза внутриутробной гипоксии плода.

Во второй группе у 5 (38,5 %) женщин были разрывы промежности 1-й степени, у 2 (15,3 %) произошел разрыв промежности 1-й степени и разрыв шейки матки 1-й степени, у 1 (7,6 %) – разрыв промежности 2-й степени, у 1 (7,6 %) – разрыв промежности и половой губы, у 1 (7,6 %) – разрыв большой половой губы. Оставшимся 3 (23,1 %) проведена эпизиотомия: у одной в связи с угрозой раз-

рыва промежности по старому рубцу, у двух – в связи с острой гипоксией плода.

У родильницы с гомозиготной мутацией проведена эпизиотомия по сочетанным показаниям: угроза разрыва промежности и внутриутробная гипоксия плода.

В результате исследования выявлено, что у пациенток с мутацией COL1A1 Sp1-poly-morphism (G2046T) частота родовых травм мягких тканей в 2,3 раза выше, чем у пациенток без мутации. Таким образом, подтверждено, что данная мутация имеет определенное значение в реализации риска травм мягких тканей родовых путей, что может послужить прогностическим критерием и основанием для проведения профилактических мероприятий в период беременности.

**Заключение.** Данная тема требует более детального изучения и обсуждения для поиска современных доступных и эффективных способов профилактики родового травматизма.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Тузлуков И.И., Коваленко М.С., Наумова Н.В., Агаян Р.А., М. Абдель Наби Х., Кошулько П.А. Разрыв промежности и эпизиотомия. Медико-социальные аспекты. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019; 7 (2): 255–260. DOI: 10.23888/HMJ201972255-260.
2. Тараненко И.В., Любимова А.В. Эпидемиологический анализ исходов малых акушерских операций. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020; 19 (4): 91–96. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-91-96.
3. Борщева А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А. Эпизиотомия как одна из проблем современной перинеологии. Медицинский вестник Юга России. 2019; 10 (4): 43–50. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-43-50.
4. Токтар Л.Р., Оразов М.Р., Ли К.И., Пак В.Е., Геворгян Д.А., Достиева Ш.М., Таджетдинов Е.Х. Травма промежности в родах и её последствия. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8 (3), прил.: 94–99.
5. Taithongchai A., Veiga S.I., Sultan A.N., Thakar R. The consequences of undiagnosed obstetric anal sphincter injuries (OASIS) following vaginal delivery. Int. Urogynecol. J. 2020; 31 (3): 635–641.
6. Ковалева Л.А. Нарушение мочеиспускания у женщин различных возрастных групп: взгляд гинеколога. Медицинский алфавит. 2016; 3 (27): 10–13.
7. Лологаева М.С., Арютин Д.Г., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Ваганов Е.Ф., Каримова Г.А. Пропалс тазовых органов в XXI в. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (3): 76–82.
8. Handa V.L., Blomquist J.L., Roem J., Munoz A., Dietz H.P. Pelvic floor disorders after obstetric avulsion of the levator ani muscle. Female Pelvic. Med. Reconstr. Surg. 2019; 25 (1): 3–7.
9. Milsom I., Gyhagen M. Breaking news in the prediction of pelvic floor disorders. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. 2019; 54. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.004.
10. Петрушин А.Л., Прялухина А.В. Послеродовая анальная инконтиненция. Акушерство, гинекология и репродукция. 2019; 13 (1): 50–62. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.050-062.
11. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е. (ред.) Акушерство: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.



12. ООО «Лаборатория Гемотест»: официальный сайт. URL: <https://gemotest.ru/volgograd/catalog/genetika/geneticheskaya-vozpriimchivost/gen-coll1a1-kollagen/kollagen-tip-i-alfa-1-coll1a1-sp1-polymorphism-g2046t/> (дата обращения: 20.04.2021).

*Поступила в редакцию 29.06.2021; принята 07.09.2021.*

#### Авторский коллектив

**Лайпанова Халимат Магомедовна** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, ул. 10-й Дивизии НКВД, 1; e-mail: [halimat2011@mail.ru](mailto:halimat2011@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8026-5644>.

**Жаркин Николай Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, президент ВОО «Ассоциация врачей акушеров-гинекологов», зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, ул. 10-й Дивизии НКВД, 1; e-mail: [zharkin55@mail.ru](mailto:zharkin55@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8094-0427>.

**Шатилова Юлия Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, ул. 10-й Дивизии НКВД, 1; e-mail: [juliashatilova2012@yandex.ru](mailto:juliashatilova2012@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6903-9793>.

#### Образец цитирования

*Лайпанова Х.М., Жаркин Н.А., Шатилова Ю.А.* Полиморфизм гена COL1A1 у рожениц с родовыми травмами мягких тканей. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 54–58. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-54-58.

## COL1A1 GENE POLYMORPHISM IN MATERNITY PATIENTS WITH SOFT TISSUE INJURIES

**Kh.M. Laypanova, N.A. Zharkin, Yu.A. Shatilova**

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

*The aim of the paper is to determine the impact of COL1A1 gene polymorphism on soft tissue injuries in maternity patients.*

*Materials and Methods. The study involved 62 maternity patients who were divided into 2 groups. The first group included 45 patients (72.5 %) without type 1 collagen mutation, alpha 1 Sp1-polymorphism (G2046T) G/G. The second group consisted of 16 patients (27.5 %) with mutation in COL1A1 gene, Sp1-polymorphism (G2046T) G/T. During the study, a homozygous mutation, Sp1-polymorphism (G2046T) T/T was observed in one patient. Age, parity and mean fetal weight of women were comparable. Results. In patients with the COL1A1 mutation, Sp1-polymorphism (G2046T), the incidence of soft tissue birth injuries was 2.3 times higher than in those without such a mutation. Thus, it was confirmed that COL1A1 gene mutation contributes to the soft tissue trauma of the birth canal. It can be regarded as a prognostic criterion and as a basis for preventive measures during pregnancy.*

*Conclusion. Birth trauma risks remain a controversial issue. One of the factors may be COL1A1 gene mutation.*

**Key words:** birth trauma, pelvic floor muscle insufficiency, collagen 1 gene polymorphism (COL1A1).

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

#### References

1. Tuzlukov I.I., Kovalenko M.S., Naumova N.V., Agayan R.A., M. Abdel' Nabi Kh., Koshul'ko P.A. Razryv promezhnosti i epiziotomiya. Mediko-sotsial'nye aspekty [Perineal rupture and episiotomy. Medical and social aspects]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7 (2): 255–260. DOI: 10.23888/HMJ201972255-260 (in Russian).

2. Taranenko I.V., Lyubimova A.V. Epidemiologicheskiy analiz iskhodov malykh akusherskikh operatsiy [Epidemiological analysis of outcomes of small obstetric operations]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2020; 19 (4): 91–96. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-91-96 (in Russian).
3. Borshcheva A.A., Pertseva G.M., Alekseeva N.A. Epiziotomiya kak odna iz problem sovremennoy perineologii [Episiotomy as one of the problems of modern perinology]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2019; 10 (4): 43–50. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-43-50 (in Russian).
4. Toktar L.R., Orazov M.R., Li K.I., Pak V.E., Gevorgyan D.A., Dostieva Sh.M., Tadzhedinov E.Kh. Travma promezhnosti v rodakh i ee posledstviya [Perineal trauma during childbirth and its consequences]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020; 8 (3), pril.: 94–99 (in Russian).
5. Taithongchai A., Veiga S.I., Sultan A.N., Thakar R. The consequences of undiagnosed obstetric anal sphincter injuries (OASIS) following vaginal delivery. *Int. Urogynecol. J.* 2020; 31 (3): 635–641.
6. Kovaleva L.A. Narushenie mocheispuskaniya u zhenshchin razlichnykh vozrastnykh grupp: vzglyad ginekologa [Periuria in women of different age groups: Gynecologist's point of view]. *Meditsinskiy alfavit*. 2016; 3 (27): 10–13 (in Russian).
7. Lologaeva M.S., Aryutin D.G., Orazov M.R., Toktar L.R., Vaganov E.F., Karimova G.A. Prolaps tazovykh organov v XXI v [Pelvic organ prolapse in the 21st century]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019; 7 (3): 76–82 (in Russian).
8. Handa V.L., Blomquist J.L., Roem J., Munoz A., Dietz H.P. Pelvic floor disorders after obstetric avulsion of the levator ani muscle. *Female Pelvic. Med. Reconstr. Surg.* 2019; 25 (1): 3–7.
9. Milsom I., Gyhagen M. Breaking news in the prediction of pelvic floor disorders. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 2019; 54. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.004.
10. Petrushin A.L., Pryalukhina A.V. Poslerodovaya anal'naya inkontinentsiya [Postpartum anal incontinence]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2019; 13 (1): 50–62. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.050-062 (in Russian).
11. Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serova V.N., Radzinskiy V.E. (red.) *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo* [Obstetrics: National guideline]. 2 izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian).
12. *ООО «Laboratoriya Gemotest»: ofitsial'nyy sayt* [LLC "Laboratory Gemotest": official site]. Available at: <https://gemotest.ru/volgograd/catalog/genetika/geneticheskaya-vospriimchivost/gen-coll1a1-kollagen/kollagen-tip-i-alfa-1-coll1a1-sp1-polymorphism-g2046t/> (accessed: 20.04.2021).

Received June 29, 2021; accepted September 07, 2021.

### Information about the authors

**Laypanova Khalimat Magometovna**, Teaching Assistant, Chair of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russia, Volgograd, 10-y Divizii NKVD St., 1; e-mail: halimat2011@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8026-5644>.

**Zharkin Nikolay Aleksandrovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, President of the Association of Obstetricians and Gynecologists, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russia, Volgograd, 10-y Divizii NKVD St., 1; e-mail: zharkin55@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8094-0427>.

**Shatilova Yuliya Aleksandrovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russia, Volgograd, 10-y Divizii NKVD St., 1; e-mail: juliashatilova2012@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6903-9793>.

### For citation

Laypanova Kh.M., Zharkin N.A., Shatilova Yu.A. Polimorfizm gena COL1A1 u rodil'nits s rodovymi travmami myagkikh tkaney [COL1A1 gene polymorphism in maternity patients with soft tissue injuries]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 4: 54–58. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-54-58 (in Russian).

УДК 618.14-006.5

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-59-72

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

И.М. Ордянец, Д.Г. Арютин, А.А. Персидская,  
Р.Г. Гусейнова, Д.С. Новгинов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

*Пролиферативные изменения в молочных железах очень часто возникают на фоне гинекологических заболеваний. Решающее значение в возникновении заболеваний молочных желез и эндометрия имеет не абсолютная концентрация гормонов в крови, а состояние рецепторов к половым стероидам в ткани. Остается открытым вопрос об изменении структуры и свойств эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов, связанных с наличием полиморфизмов кодирующих их генов (ESR1 и PRG). Новым направлением научного поиска стало изучение роли микроРНК в патогенезе доброкачественных заболеваний молочных желез при гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. Известно, что микроРНК участвуют во многих клеточных процессах, действуя на специфические гены-мишени.*

*Цель исследования. Определить прогностическую значимость эпигенетических маркеров в патогенезе доброкачественной дисплазии молочных желез при гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте.*

*Материалы и методы. Было обследовано 69 женщин в возрасте 18–49 лет, из них 27 – с гиперплазией эндометрия (ГЭ) без атипии и 42 – с доброкачественной дисплазией молочных желез (ДДМЖ) при гиперплазии эндометрия без атипии. Исследовали уровни экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, соотношение их изоформ в сыворотке крови. Произвели выделение miR-125b, -155, -222, -429 методом ПЦР в режиме real time.*

*Результаты. В основе патогенеза развития ДДМЖ при ГЭ в репродуктивном возрасте лежит преобладание аллеля CC полиморфизма RvuII C/T и аллеля GG полиморфизма XbaI A/G гена ESR1 эстрогенового рецептора, что приводит к снижению чувствительности ER. Эпигенетические изменения на уровне микроРНК свидетельствуют о снижении адаптивных свойств клеток, увеличении их пролиферативной активности, индукции ангиогенеза. Высокая экспрессия miR-155, miR-222 и miR-429 является фактором плохого прогноза для больных раком молочной железы. При изучении взаимосвязи miR-155, -222 и -429 с полиморфизмом гена ESR1 эстрогенового рецептора, самые высокие показатели RvuII C/T (TT, TC и CC) и XbaI A/G (AA, AG и GG) выявлены у женщин с ДДМЖ при ГЭ в репродуктивном возрасте.*

*Выводы. На основании полученных результатов молекулярно-генетических исследований дано научное обоснование возможности прогнозирования возникновения и развития пролиферативных заболеваний молочных желез при гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте.*

**Ключевые слова:** доброкачественная дисплазия молочных желез, гиперплазия эндометрия, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, микроРНК.

**Введение.** Единство эволюционного развития молочных желез и формирования способности к полноценному внутриутробному вынашиванию потомства, несомненно, определяется связью между молочными железами и женскими половыми органами [1]. Результаты многочисленных исследований доказывают, что пролиферативные изменения в молочных железах очень часто возникают на фоне гинекологических заболеваний [2]. Если

в популяции доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ) встречается у 30–70 % женщин, то на фоне гинекологических заболеваний показатель возрастает до 76–97,8 %. Эти факты указывают не только на взаимообусловленность гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез, приводящих к преждевременной утрате репродуктивной функции, увеличению числа оперативных вмешательств, но и на необходи-

мость пристального внимания к данному контингенту в связи с повышенным риском малигнизации.

У женщин репродуктивного возраста гиперплазия эндометрия (ГЭ) занимает лидирующие позиции в структуре гинекологических заболеваний, составляя 30–50 % [3]. Частота и сроки онкотрансформации ГЭ достаточно вариабельны: от 25 до 50 %, по данным одних авторов, и до 80 % – по данным других [4]. Такой разброс связан с различиями в возрасте больных, особенностями строения эндометриальных желез и выраженностью патологического процесса в эндометрии. Результаты профилактических обследований указывают на наличие доброкачественных заболеваний у 60 % женщин до 40 лет, а в возрастной группе 41–50 лет отмечается увеличение числа нераковых заболеваний молочных желез до 85,7 % [5, 6].

По данным The Cochrane Collaboration, рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре злокачественных новообразований среди женского населения, а рак эндометрия (РЭ) является вторым по распространенности онкологическим заболеванием среди женщин до 65 лет и характеризуется большей заболеваемостью в развитых, нежели в развивающихся, странах [7].

Интересен и дискуссионен вопрос о вкладе рецидивов в ежегодно регистрируемую заболеваемость, что формирует проблему внутри проблемы. Если сам факт частоты рецидивирования сомнений не вызывает, то единого мнения относительно причин возникновения рецидивов доброкачественных заболеваний молочных желез до сих пор нет.

Тенденция к неуклонному росту гиперпластических процессов органов репродуктивной системы, как и низкая эффективность методов диагностики этих нозологий на ранних стадиях развития, актуализируют необходимость расширения представлений об эпидемиологии и этиологии пролиферативных процессов в матке и молочных железах с учетом молекулярно-биологических открытий последнего десятилетия.

Патогенетические механизмы развития пролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы не однозначны: еще с

90-х гг. прошлого века ведущую роль в развитии гиперпластических процессов отводят повышенной концентрации эстрогенов – абсолютной [4, 8, 9] или относительной гиперэстрогении [1, 10], нарушению баланса гидроксиметаболитов эстрогенов [11, 12], но в то же время у пациенток с нормальным, двухфазным менструальным циклом и гормональным профилем в пределах референсных значений выявляют гиперпластические заболевания матки и молочных желез. Разнообразие результатов, вероятно, объясняется тем, что решающее значение в возникновении заболеваний молочных желез и эндометрия имеет не абсолютная концентрация гормонов в крови, а состояние рецепторов к половым стероидам в ткани [13, 14].

Исследования последних лет связывают развитие пролиферативных заболеваний матки и молочных желез с нарушением процессов апоптоза, точнее, с изменением его генетической регуляции на уровне интегринов – клеточных молекул, играющих ключевую роль в адгезии, инвазии и метастазировании эндометриоидных клеток и формировании миоматозных узлов. До настоящего времени остается неясным, почему при прочих равных условиях у одних женщин с гиперпластическими процессами эндометрия развиваются заболевания молочных желез, а у других – нет.

Несмотря на имеющиеся сведения о генетической детерминированности гиперпластических процессов женского репродуктивного тракта, их малочисленность и противоречивость в отношении участия генов в генезе этих заболеваний не позволяют сформировать комплексного представления об этой проблеме. Между тем есть основание полагать, что выявление генетических предикторов ДДМЖ и ГЭ позволит использовать их в качестве прогностических тестов не только на ранних стадиях развития заболеваний, но и на доклиническом этапе.

Остается открытым вопрос об изменении структуры и свойств эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов, связанных с наличием полиморфизмов кодирующих их генов (*ESR1* и *PRG*) [15, 16]. Опубликованы единичные исследования, подтверждающие взаимосвязь аллельного полиморфизма *ESR1*

с развитием гормонозависимых опухолей эндометрия и молочной железы, а также с эпигенетическими нарушениями [17].

Новым направлением научного поиска стало изучение роли микроРНК в патогенезе ДДМЖ при ГЭ в репродуктивном возрасте. Известно, что микроРНК участвуют во многих клеточных процессах, действуя на специфические гены-мишени [6]. С одной стороны, они служат онкогенами и способствуют процессу опухолевого генеза [18–20], с другой – функционируют в качестве опухолевых супрессоров и подавляют прогрессирование рака [21].

Таким образом, в настоящее время назрела необходимость углубления и расширения спектра исследований, посвященных поиску информативных молекулярно-генетических предикторов формирования ДДМЖ при гиперплазии, создания адекватных комплексных подходов прогнозирования их развития и рецидивирования.

**Цель исследования.** Определить прогностическую значимость эпигенетических маркеров в патогенезе доброкачественной дисплазии молочных желез при гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте.

**Материалы и методы.** Нами обследовано 69 женщин в возрасте 18–49 лет. Критериями включения и стратификации пациенток по группам являлись результаты УЗИ молочных желез, маммография и морфологическая диагностика ГЭ; критериями исключения – наличие острых воспалительных заболеваний органов малого таза, беременности, декомпенсированных тяжелых соматических болезней, злокачественных образований в анамнезе, отказ от участия в исследовании. Были сформированы две группы: I – 27 женщин с гиперплазией эндометрия без атипии, II – 42 пациентки с доброкачественной дисплазией молочных желез при гиперплазии эндометрия без атипии.

Всем пациенткам проводилось молекулярно-генетическое исследование. Изучался полиморфизм гена *ESR1* эстрогеновых рецепторов и гена *PRG* прогестероновых рецепторов, а также соотношение их изоформ в сыворотке крови. Анализ полиморфизмов генов *ESR1* и *PRG* проведен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией с помощью TagMap-зондов.

Методом ПЦР в режиме *real time* произведено выделение *miR-125b*, *-155*, *-222*, *-429*. В качестве референсного гена использовали малую РНК *U6*. Анализ полученных данных пороговых циклов ПЦР проводили 2(- $\Delta\Delta C_t$ )-методом.

При помощи непараметрического критерия Краскелла – Уоллиса группы оценивали по количественной шкале. Для определения достоверности различий непараметрических количественных данных был использован критерий Манна – Уитни. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Все обследуемые женщины находились в возрасте от 18 до 49 лет (в среднем  $41,7 \pm 6,3$  года). У пациенток с ГЭ средний возраст составлял  $42,6 \pm 5,1$  года, что обусловлено преобладанием их в возрастной группе от 41 до 45 лет. Возраст женщин с ДДМЖ при ГЭ колебался от 39 до 43 лет и составлял в среднем  $40,8 \pm 7,1$  года, что не противоречило литературным данным о частоте встречаемости ГЭ в различные возрастные периоды [9]. Все обследованные пациентки были сопоставимы по социальному статусу, росту, весовым показателям, возрасту начала половой жизни, методам контрацепции, на-следственным заболеваниям. Средний возраст менархе у женщин с ГЭ составлял  $10,9 \pm 0,8$  года, в то время как с ДДМЖ при ГЭ –  $14,4 \pm 1,2$  года ( $p = 0,001$ ). В обследованных группах не обнаружены статистически значимые различия по количеству родов, но выявлены по количеству инструментальных ( $p = 0,037$ ) и самопроизвольных абортов ( $p = 0,046$ ). Что касается сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, то болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) встречались у каждой третьей пациентки с ДДМЖ при ГЭ (28,6%), что достоверно отличалось от другой группы ( $p = 0,010$ ). Анемией страдала каждая шестая пациентка с ДДМЖ при ГЭ (16,7%), тогда как в другой группе она не обнаружилась ( $p = 0,025$ ). Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) были у каждой седьмой женщины с ГЭ (14,8%), а в группе с ДДМЖ при ГЭ – у каждой второй (40,5%) ( $p = 0,024$ ), что согласуется с данными литературы [13].

Сравнительная оценка гинекологических заболеваний показала следующие результаты. Миома матки наблюдалась у каждой второй

пациентки с ГЭ (44,4 %) и у каждой четвертой с ДДМЖ при ГЭ (21,4 %). Эндометриоз матки встречался у всех женщин в группе ГЭ (100 %) и у каждой второй с ДДМЖ при ГЭ (64,3 %). У каждой второй пациентки с ГЭ (40,7 %) определялась миома матки в сочетании с эндометриозом, а в группе с ДДМЖ при ГЭ – у каждой восьмой (11,9 %). Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) диагностировались у каждой второй женщины с ГЭ (40,7 %) и у одной пациентки с ДДМЖ и ГЭ (2,4 %). Доброкачественные заболевания шейки матки установили у 74,1 % женщины с

ГЭ и 66,7% пациенток с ДДМЖ при ГЭ. Выявлены статистически значимые различия между группами по частоте встречаемости миомы матки ( $p=0,043$ ), эндометриоза матки ( $p=0,0004$ ), их сочетания ( $p=0,006$ ) и ВЗОМТ ( $p=0,0001$ ).

Анализ показал, что выявленные экстрагенитальные (заболевания ССС, щитовидной железы, анемия) и гинекологические (ВЗОМТ, аденомиоз, миома матки и сочетание миомы матки с аденомиозом) заболевания являются факторами риска развития ДДМЖ при ГЭ (табл. 1).

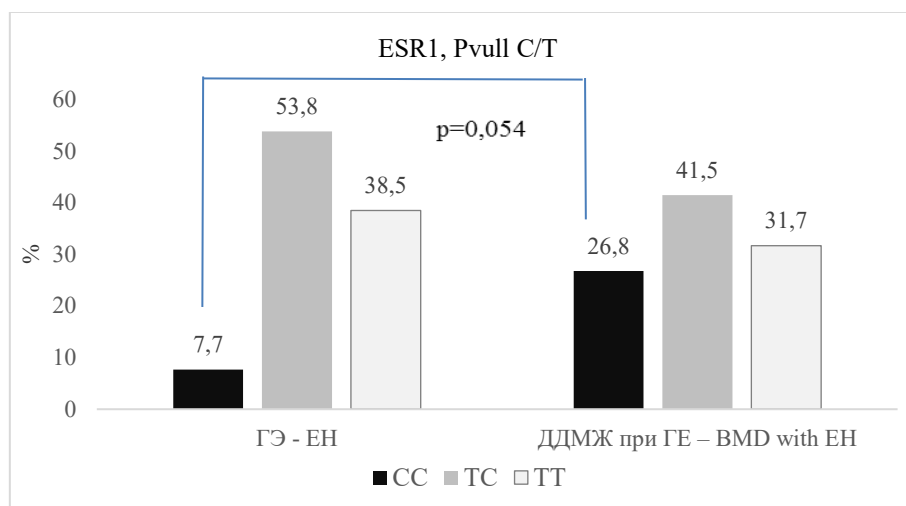
Таблица 1  
Table 1

**Факторы риска развития ДДМЖ у женщин с ГЭ**  
**Risk factors for benign mammary displasia developing in women with endometrial hyperplasia**

Фактор риска Risk factor	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p
ВЗОМТ PID	7,73	3,27–18,28	0,0001
Аденомиоз Adenomyosis	3,34	1,51–7,27	0,0018
Миома матки Uterine fibroid	1,87	1,25–6,22	0,0287
Миома матки в сочетании с аденомиозом Uterine fibroid combined with adenomyosis	8,34	2,76–25,16	0,0269
Заболевания сердечно-сосудистой системы Cardiovascular diseases	2,82	0,76–10,50	0,0022
Анемия Anemia	2,82	0,76–10,50	0,0023
Заболевания щитовидной железы Thyroid disorders	3,68	1,01–13,36	0,0038

С целью выявления эпигенетических маркеров прогнозирования ДДМЖ при ГЭ была изучена частота встречаемости полиморфизмов гена *ESR1*, наличие которых может приводить к нарушению чувствительности эстрогеновых рецепторов (ERα) или к ее полной потере. Сравнительный анализ частоты поли-

морфизма PvuII C/T гена *ESR1* показал, что частота встречаемости аллелей CC у женщин с ГЭ составила 7,7 %, а в группе с ДДМЖ при ГЭ – 26,8 % ( $p=0,054$ ) (рис. 1). По частоте встречаемости аллелей TT и TC в сравниваемых группах статистически значимых различий не выявлено.

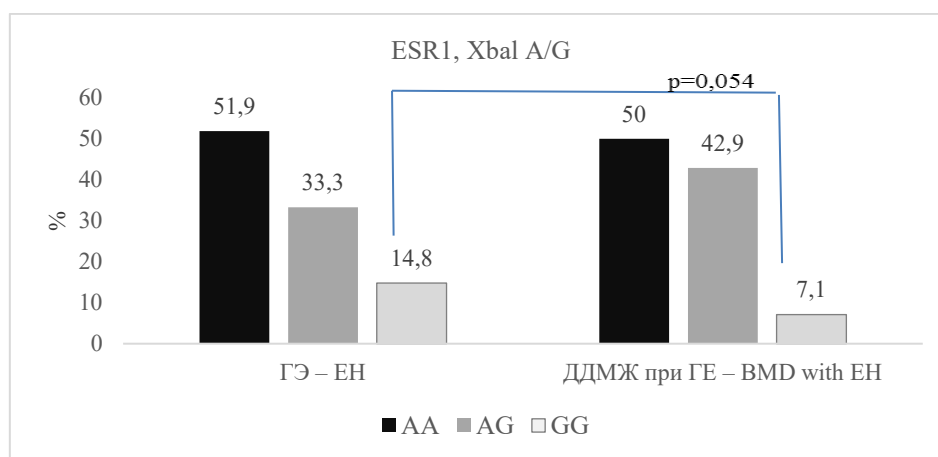


**Рис. 1.** Частота встречаемости полиморфизма PvuII C/T гена *ESR1* в сравниваемых группах

**Fig. 1.** Frequency of PvuII C/T polymorphism in *ESR1* gene in the compared groups

Сравнительный анализ частоты полиморфизма XbaI A/G гена *ESR1*, представляющего собой однонуклеотидную замену аденина на гуанин (A351G) в интронной области гена, демонстрирует, что частота встречаемости аллелей

GG у женщин с ГЭ составила 14,8 %, а в группе с ДДМЖ при ГЭ – 7,1 % ( $p=0,054$ ) (рис. 2). По частоте встречаемости аллелей AA и AG в сравниваемых группах статистически значимых различий не выявлено.



**Рис. 2.** Частота встречаемости полиморфизма XbaI A/G гена *ESR1* в сравниваемых группах

**Fig. 2.** Frequency of XbaI A/G polymorphism in *ESR1* gene in the compared groups

Таким образом, в отношении полиморфизма PvuII C/T гена *ESR1* эстрогенового рецептора в сравниваемых группах были выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости аллелей CC, а в отношении полиморфизма XbaI A/G гена *ESR1* – аллелей GG. В исследовании определялись полиморфизмы Val660Leu и +331 G/A гена *PRG*,

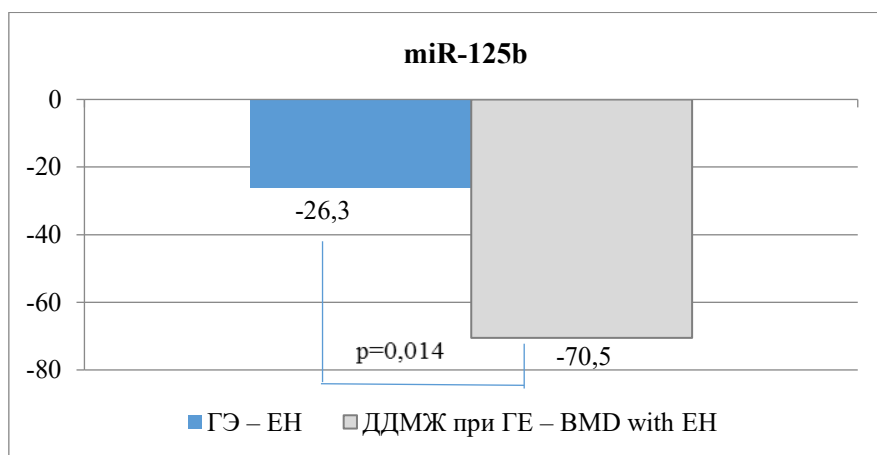
но статистически значимых различий по частоте встречаемости аллелей полиморфизмов между группами выявлено не было.

Согласно данным литературы [6, 22–24], в настоящее время микроРНК регулируют от 30 до 60 % генов человека, включая гены эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Каждая из них способна контролировать мно-

жество (до нескольких сотен) генов, при этом один конкретный ген может являться мишенью для нескольких микроРНК. В частности, miR-125b является потенциальным супрессором опухоли. Снижение уровня экспрессии miR-125b приводит к антиапоптотическому эффекту, усилению пролиферативного потенциала, метастазирования и инвазивности через изменения экспрессии генов в опухолевых клетках. При изучении экспрессии miR-125b в плазме крови у обследуемых женщин установ-

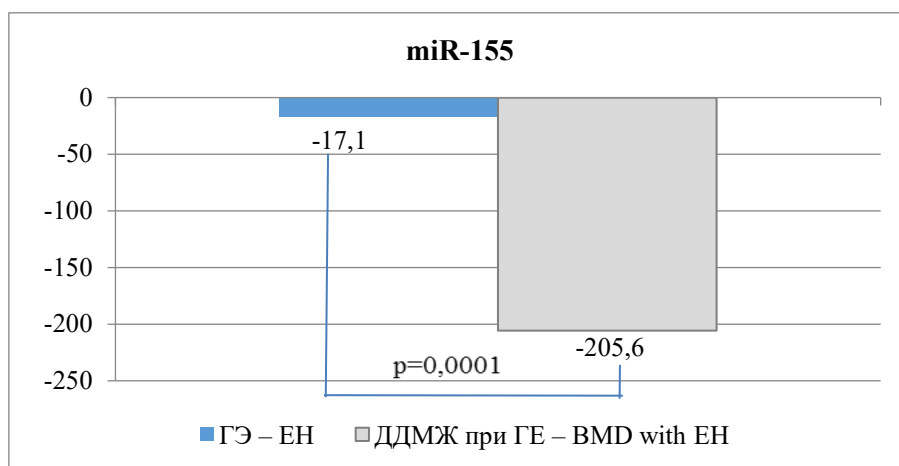
лено, что у пациенток с ГЭ ее уровень составил  $-26,3 \pm 30,8$ , а в группе с ДДМЖ при ГЭ –  $-70,5 \pm 165,8$  ( $p=0,014$ ) (рис. 3). Таким образом, miR-125b является значимым классификатором при дифференциации злокачественных и доброкачественных опухолей молочной железы.

Оценка уровня циркулирующих в крови miR-155 позволяет дискриминировать больных с метастазирующими опухолями от здоровых.



**Рис. 3.** Результаты сравнительной оценки экспрессии miR-125b в плазме крови женщин

**Fig. 3.** Results of comparative evaluation of miR-125b expression in blood plasma in women



**Рис. 4.** Результаты сравнительной оценки экспрессии miR-155 в плазме крови женщин

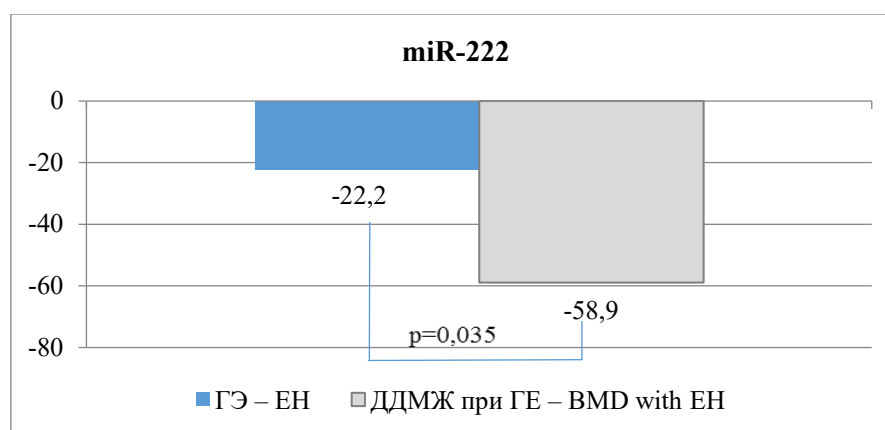
**Fig. 4.** Results of comparative evaluation of miR-155 expression in blood plasma in women

Анализ данных (рис. 4) свидетельствует, что экспрессия miR-155 в плазме крови у пациенток с ГЭ составила  $-17,1 \pm 22,9$ , а в группе с ДДМЖ при ГЭ –  $-205,6 \pm 498,9$  ( $p=0,0001$ ). Таким образом, высокий уровень экспрессии

miR-155 является фактором плохого прогноза для больных РМЖ.

К онкогенным относится miR-222, индуцирующий ангиогенез и пролиферацию раковых клеток [22, 25].





**Рис. 5.** Результаты сравнительной оценки экспрессии miR-222 в плазме крови женщин

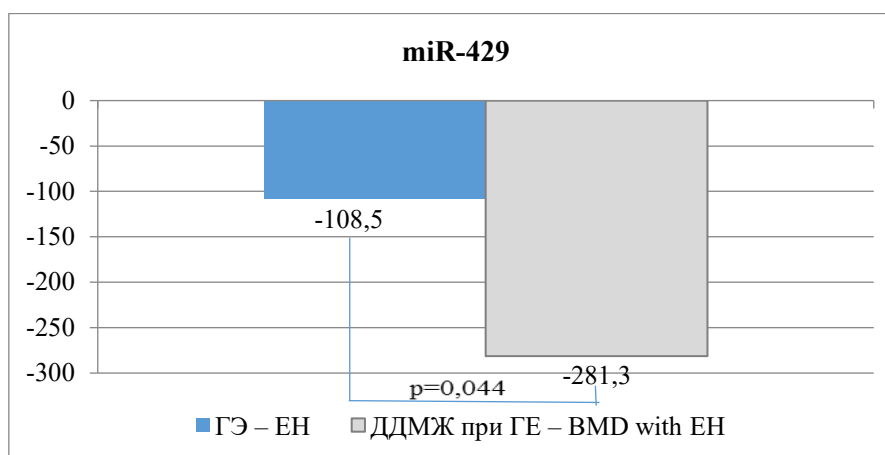
**Fig. 5.** Results of comparative evaluation of miR-222 expression in blood plasma in women

Показано, что повышенная экспрессия клетками опухоли miR-222 приводит к подавлению регуляции механизмов супрессии опухоли [18]. Представленные на рис. 5 данные экспрессии miR-222 в плазме крови у обследуемых женщин свидетельствуют, что экспрессия miR-222 в плазме крови у пациенток с ГЭ составила  $-22,2 \pm 29,2$ , а в группе с ДДМЖ при ГЭ –  $-58,9 \pm 119,9$  ( $p=0,035$ ).

Согласно литературным данным [18], уровень опухолюсупрессирующей miR-429 при раке молочной железы снижен. Из представленных на рис. 6 данных следует, что экспрессия miR-429 в плазме крови у пациенток с ГЭ составила  $-108,5 \pm 84,8$ , а в группе с

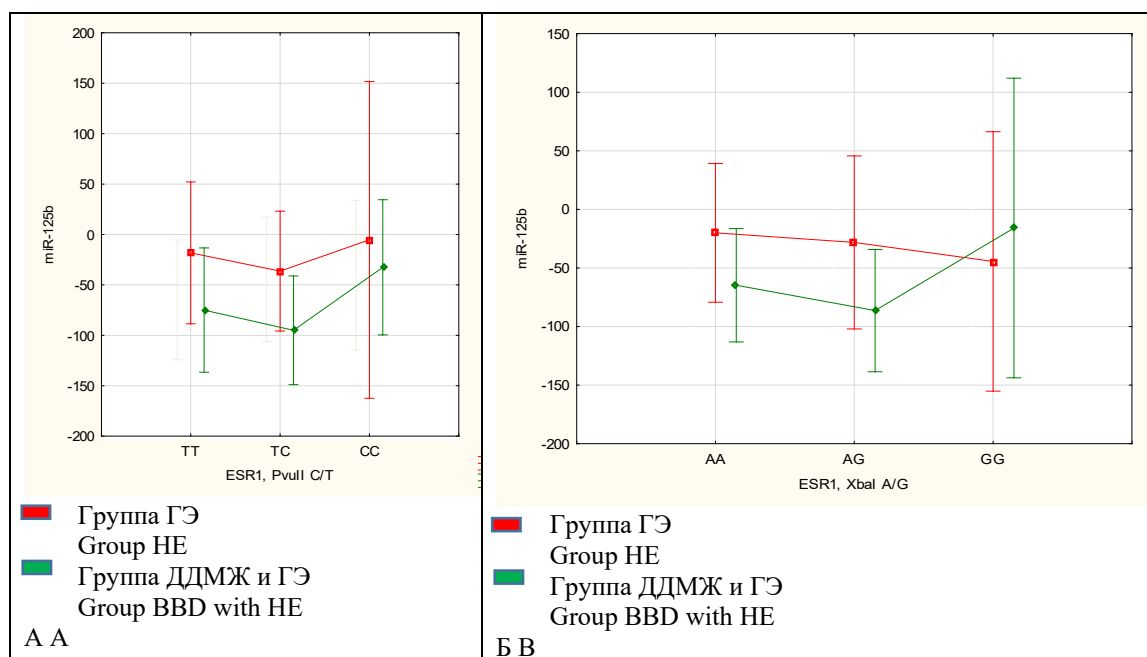
ДДМЖ при ГЭ –  $-281,3 \pm 931,3$  ( $p=0,044$ ).

Нами изучена взаимосвязь miR с полиморфизмом PvuII C/T и XbaI A/G гена *ESR1* эстрогеновых рецепторов, Val660Leu и +333G/A прогестероновых рецепторов. При изучении взаимосвязи miR-125b с полиморфизмом PvuII C/T гена *ESR1* эстрогенового рецептора самые высокие показатели ТТ (-80,7), ТС (-95,0) и СС (-36,5) выявлены у женщин с ДДМЖ при ГЭ (рис. 7А). При изучении взаимосвязи miR-125b с полиморфизмом XbaI A/G гена *ESR1* показатели АА (-69,9) и АG (-91,1) были самыми высокими у женщин с ДДМЖ при ГЭ, в то время как GG (-51,4) – при ГЭ (рис. 7Б).



**Рис. 6.** Результаты сравнительной оценки экспрессии miR-429 в плазме крови женщин

**Fig. 6.** Results of comparative evaluation of miR-429 expression in blood plasma in women

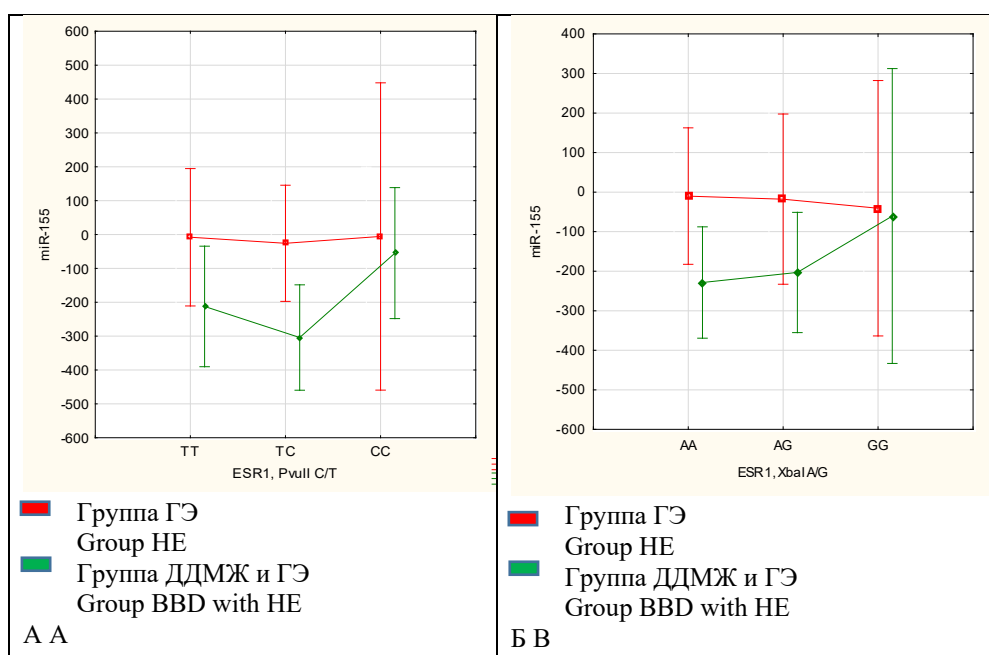


**Рис. 7.** Взаимосвязь miR-125b с полиморфизмами PvuII C/T и XbaI A/G гена *ESR1* эстрогенового рецептора

**Fig. 7.** Correlation of miR-125b and PvuII C/T and XbaI A/G polymorphisms in *ESR1* gene estrogen receptor

При изучении взаимосвязи miR-155 с полиморфизмом PvuII C/T гена *ESR1* эстрогенового рецептора установлено, что самыми высокими показатели TT (-242,7), TC (-319,3) и CC (-57,1) были у женщин с ДДМЖ при ГЭ (рис. 8А). Аналогичная ситуация наблюдалась

и при изучении взаимосвязи miR-155 и полиморфизма XbaI A/G. Показатели AA, AG и GG у женщин с ДДМЖ при ГЭ составили: -270,5; -233,5; -60,4, при изолированной форме ГЭ: -10,0; -17,8; -49,6 соответственно (рис. 8Б).

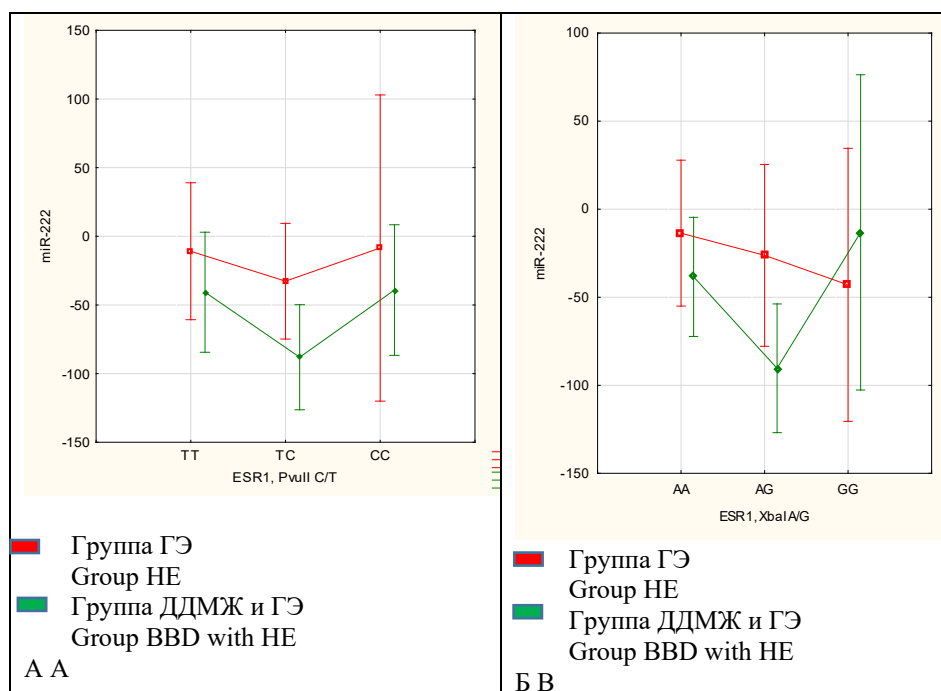


**Рис. 8.** Взаимосвязь miR-155 с полиморфизмами PvuII C/T и XbaI A/G гена *ESR1* эстрогенового рецептора

**Fig. 8.** Correlation of miR-155 with PvuII C/T and XbaI A/G polymorphisms in *ESR1* gene estrogen receptor

При изучении взаимосвязи miR-222 с полиморфизмом PvuII C/T гена *ESR1* эстрогенового рецептора установлено, что самыми высокими были показатели TT, TC и CC у женщин с ДДМЖ при ГЭ: -43,5; -88,0; -44,1 соответственно, тогда как при изолированной

форме ГЭ они составляли -10,9; -34,6 и -8,5 соответственно (рис. 9А). Что касается полиморфизма XbaI A/G, то показатели AA (-40,8) и AG (-95,1) были самыми высокими у женщин с ДДМЖ при ГЭ, в то время как GG (-54,5) – при изолированной ГЭ (рис. 9Б).



**Рис. 9.** Взаимосвязь miR-222 с полиморфизмами PvuII C/T и XbaI A/G гена *ESR1* эстрогенового рецептора

**Fig. 9.** Correlation of miR-222 and PvuII C/T and XbaI A/G polymorphisms in *ESR1* gene estrogen receptor

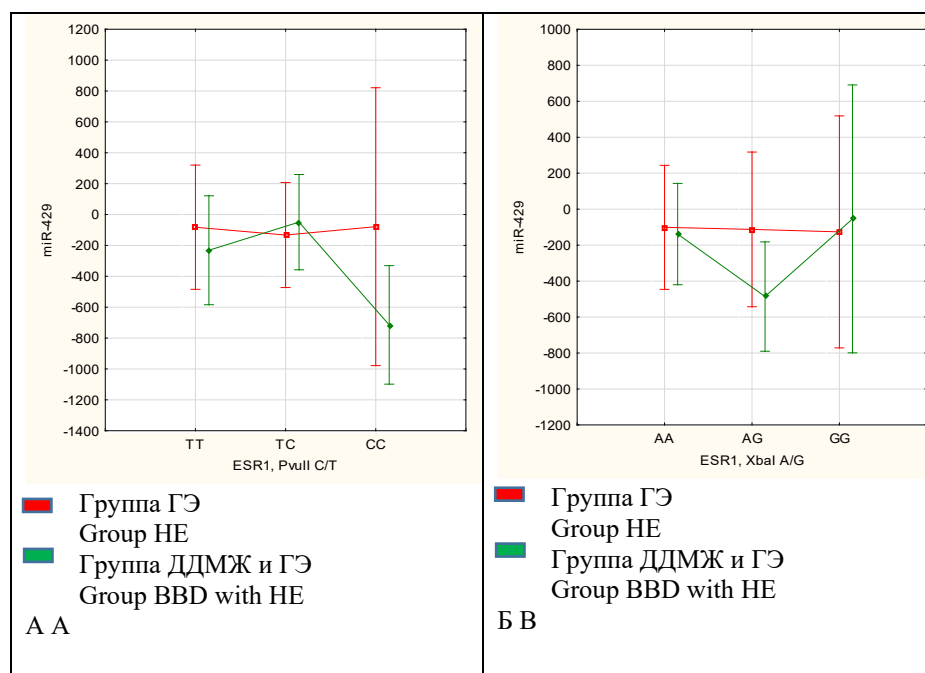
При анализе взаимосвязи miR-429 с полиморфизмом PvuII C/T гена *ESR1* эстрогенового рецептора выявлено, что TT (-317,9) был самым высоким у женщин при сочетании ДДМЖ с ГЭ, в то время как TC (-222,06) – при изолированной форме ГЭ (рис. 10А). Показатель CC был самым высоким у женщин с ДДМЖ при ГЭ и отсутствовал при изолированной форме ГЭ.

Взаимосвязь miR-429 с полиморфизмом XbaI A/G гена *ESR1* эстрогенового рецептора показана на рис. 10Б. Из представленных данных следует, что наиболее выраженные изменения AA, AG, GG выявлены у женщин при сочетании ДДМЖ и ГЭ.

**Заключение.** Выявленные экстрагенитальные (заболевания ССС, щитовидной железы,

анемия) и гинекологические (ВЗОМТ, аденомиоз, миома матки и сочетание миомы матки с аденомиозом) заболевания являются клинически значимыми факторами риска развития ДДМЖ при ГЭ в репродуктивном возрасте.

В результате исследования получены новые данные о значении эпигенетических факторов в генезе различных форм ДДМЖ у женщин репродуктивного возраста с ГЭ. Впервые определена роль изменений полиморфизма генов *ESR1* и *PRG* рецепторов в развитии ДДМЖ у женщин репродуктивного возраста с ГЭ. В основе патогенеза развития ДДМЖ при ГЭ лежит преобладание аллеля CC полиморфизма PvuII C/T гена *ESR1* эстрогенового рецептора, что приводит к снижению чувствительности ERα.



**Рис. 10.** Взаимосвязь miR-429 с полиморфизмами PvuII C/T и XbaI A/G гена *ESR1* эстрогенового рецептора

**Fig. 10.** Correlation of miR-429 and PvuII C/T and XbaI A/G polymorphisms in *ESR1* gene estrogen receptor

Эпигенетические изменения на уровне микроРНК при ДДМЖ у женщин с ГЭ свидетельствуют о нарушении равновесия «апоптоз – пролиферация», особенно в молочной железе. Высокая экспрессия miR-155, miR-222 и miR-429 свидетельствует о снижении адаптивных свойств клеток, увеличении их пролиферативной активности, индукции ангиогенеза. Высокая экспрессия miR-155, miR-222 и miR-429 является фактором плохого прогноза для больных раком молочной железы.

При изучении взаимосвязи miR-155, -222 и -429 с полиморфизмом гена *ESR1* самые высокие показатели PvuII C/T (TT, TC и CC) и XbaI A/G (AA, AG и GG) выявлены у женщин с ДДМЖ при ГЭ в репродуктивном возрасте.

На основании полученных молекулярно-генетических исследований дано научное обоснование возможности прогнозирования возникновения и развития пролиферативных заболеваний молочных желез при гиперпластических процессах в эндометрии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Радзинский В.Е. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. Москва; 2017. 352.
2. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Доброкачественные заболевания молочной железы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 272.
3. Григоренко А.Н., Гордийчук А.Б. Гиперплазия эндометрия: вопросов больше, чем ответов. Репродуктивная эндокринология. 2017; 3 (35): 31–43.
4. Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J., Faraj R., Rosenthal A., Smith P.P., Gupta J.K. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline № 67. RCOG/BSGE Joint Guideline. 2016. 31.
5. Ордянец И.М., Куулар А.А., Ямурзина А.А., Базиева Т.А. Современные представления о частоте встречаемости полиморфизма генов *ESR1* и *PRG* при гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 3: 112–121.
6. Ордянец И.М., Куулар А.А., Ямурзина А.А., Гусейнова Р.Г., Новгинов Д.С. Генетические и эпигенетические механизмы развития гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8 (3): 128–131.

7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва; 2019. 250.
8. Ордиянц И.М., Куулар А.А., Ямурзина А.А., Новгинов Д.С. Прогнозирование риска озлокачествления гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5 (1): 57–63.
9. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабурин Д.В. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста. *РМЖ*. 2018; 1 (1): 67–71.
10. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Мастопатия. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 320.
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*. 2015; 125 (5): 1272–1278.
12. Owings R.A., Quick C.M. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014; 138 (4): 484–491.
13. Шакирова Е.А., Зотова О.А. Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017; 1 (1): 76–82.
14. Yang C.H. An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model recapitulating human disease progression and genetic aberrations. *Cancer Med.* 2015; 4 (7): 1039–1050.
15. Nyante S.J., Gammon M.D., Kaufman J.S. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: an exploration of tumor subtype-specific effects. *Cancer Causes Control*. 2015; 26 (1): 121–131.
16. Zhang Y., Zhao D., Gong C., Zhang F., He J., Zhang W., Zhao Y., Sun J. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13 (208).
17. Малек А.М., Берштейн Л.М. МикроРНК: половые гормоны, гормональный канцерогенез, гормоночувствительность опухолевой ткани. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015; 1 (4): 4–12.
18. Лыков А.П., Кабаков А.В., Райтер Т.В., Бондаренко Н.А., Повецenco О.В., Казаков О.В., Повецenco А.Ф., Струнkin Д.Н., Колмыков С.К., Чанышев М.Д., Гуляева Л.Ф., Коненков В.И. Уровни микроРНК в тканях молочной железы при экспериментальной модели рака молочной железы. *Успехи современного естествознания*. 2015; 2: 81–83.
19. Kurozumi S., Yamaguchi Y., Kurosumi M., Ohira M., Matsumoto H., Horiguchi J. Recent trends in microRNA research into breast cancer with particular focus on the associations between microRNAs and intrinsic subtypes. *J. Hum. Genet.* 2017; 62 (1): 15–24.
20. Takahashi R., Miyazaki H., Ochiya T. The Roles of MicroRNAs in Breast Cancer. *Cancers*. 2015; 7 (2): 598–616.
21. Гутковская Е.А. Оценка нарушений в экспрессии микроРНК при раке молочной железы с различным рецепторным статусом. *Экологический вестник*. 2017; 1 (39): 59–65.
22. Киселев Ф.Л. МикроРНК и рак 2014 г. *Молекулярная биология*. 2014; 48 (2): 232–242.
23. Ibrahim S.A., Hassan H., Gotte M. MicroRNA regulation of proteoglycan function in cancer. *FEBS J.* 2014; 281 (22): 5009–5022.
24. Kavitha N., Vijayarathna S., Jothy S.L., Oon C.E., Chen Y., Kanwar J.R., Sasidharan S. MicroRNAs: biogenesis, roles for carcinogenesis and as potential biomarkers for cancer diagnosis and prognosis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15 (18): 7489–7497.
25. Eissa S., Matboli M., Sharawy A., El-Sharkawi F. Prognostic and biological significance of microRNA-221 in breast cancer. *Gene*. 2015; 574: 163–167.

Поступила в редакцию 01.08.2021; принята 18.10.2021.

#### Авторский коллектив

**Ордиянц Ирина Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: ordiyantc@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

**Арютин Дмитрий Геннадьевич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: aryutin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0258-8445>.

**Персидская Анастасия Александровна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: yamurzinanastya@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0774-2715>.

**Гусейнова Ройя Гочали кызы** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: royka.isayeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4164-8295>.

**Новгин Д.С. Дмитриевич** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: novginov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7184-8469>.

#### Образец цитирования

Ордианц И.М., Арютин Д.Г., Персидская А.А., Гусейнова Р.Г., Новгин Д.С. Патогенетические механизмы развития доброкачественных заболеваний молочных желез при гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 59–72. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-59-72.

## PATHOGENETIC MECHANISMS OF BENIGN BREAST DISEASE DEVELOPMENT IN WOMEN OF FERTILE AGE WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

I.M. Ordians, D.G. Aryutin, A.A. Persidskaya, R.G. Guseynova, D.S. Novginov

Peoples' Friendship University of Russia – RUDN university, Moscow, Russia

*Proliferative changes in the mammary glands very often associate with gynecological diseases. It is the state of receptors for sex steroids in the tissue but not the absolute concentration of hormones in the blood that influences the development of breast and endometrial diseases. It is still unclear how the structure and properties of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors, associated with ESR1 and PRG gene polymorphisms, change. Thus, a new line of scientific research was the examination of microRNA role in the pathogenesis of benign breast diseases in women of fertile age with endometrial hyperplasia. It is known, that microRNAs are involved in many cellular processes, as they influence target genes.*

*The aim of the study was to determine the prognostic significance of epigenetic markers in benign mammary dysplasia pathogenesis in women of fertile age with endometrial hyperplasia.*

*Materials and Methods. The authors examined 69 women aged 18–49, 27 women with endometrial hyperplasia (EH) without atypia and 42 women with benign mammary dysplasia (BMD) with endometrial hyperplasia without atypia. We studied the expression levels of estrogen and progesterone receptors, and their isoform ratio in the blood serum. We also isolated miR-125b, miR-155, miR-222, and miR-429 by real-time PCR.*

*Results. The prevalence of CC allele of the PvuII C/T polymorphism and GG allele of the XbaI A/G polymorphism in ESR1 gene estrogen receptor causes the BMD in women of fertile age with EH, leading to a decrease in ER sensitivity. Epigenetic changes at the microRNA level indicate a decrease in cell adaptiveness, an increase in their proliferative activity, and an induction of angiogenesis. High expression of miR-155, miR-222, and miR-429 indicates poor prognosis for breast cancer patients. The study of correlation of miR-155, miR-222, and miR-429 with the ESR1 estrogen receptor gene polymorphism showed, that the highest PvuII C/T (TT, TC, and CC) and XbaI A/G (AA, AG, and GG) scores were found in women of fertile age with BMD associated with EH.*

*Conclusion. The results of the molecular genetic studies demonstrate the possibility to predict the occurrence and development of breast proliferative diseases in women of fertile age with endometrial hyperplasia.*

**Key words:** benign mammary dysplasia, endometrial hyperplasia, estrogen receptors, progesterone receptors, microRNA.

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

#### References

1. Radzinskiy V.E. *Meditsina molochnoy zhelezy i ginekologicheskie bolezni* [Breast medicine and gynecological diseases]. Moscow; 2017. 352 (in Russian).

2. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. *Dobrokachestvennyye zabolevaniya molochnoy zhelezy* [Benign breast diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 272 (in Russian).
3. Grigorenko A.N., Gordiychuk A.B. Giperplaziya endometriya: voprosov bol'she, chem otvetov [Endometrial hyperplasia: More questions than answers]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2017; 3 (35): 31–43 (in Russian).
4. Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J., Faraj R., Rosenthal A., Smith P.P., Gupta J.K. *Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline № 67*. RCOG/BSGE Joint Guideline. 2016. 31.
5. Ordiyants I.M., Kuular A.A., Yamurzina A.A., Bazieva T.A. Sovremennye predstavleniya o chastote vstrechaemosti polimorfizma genov ESR1 i PRG pri giperplazii endometriya u zhenshchin reproductivnogo vozrasta [Modern outlooks on prevalence of ESR1 and PRG polymorphism in women of reproductive age with endometrial hyperplasia]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2020; 3: 112–121 (in Russian).
6. Ordiyants I.M., Kuular A.A., Yamurzina A.A., Guseynova R.G., Novginov D.S. Geneticheskie i epigeneticheskie mekhanizmy razvitiya giperplazii endometriya u zhenshchin reproductivnogo vozrasta [Genetic and epigenetic mechanisms of endometrial hyperplasia in women of fertile age]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020; 8 (3): 128–131 (in Russian).
7. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)]. Moscow; 2019. 250 (in Russian).
8. Ordiyants I.M., Kuular A.A., Yamurzina A.A., Novginov D.S. Prognozirovanie riska ozlokachestvleniya giperplazii endometriya v reproductivnom vozraste [Predicting the risk of malignization of endometrial hyperplasia in reproductive age]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2020; 5 (1): 57–63 (in Russian).
9. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Baburin D.V. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin perimenopauzal'nogo vozrasta [Clinical and pathogenetic characteristics of endometrial hyperplastic processes in women at perimenopausal age]. *RMZh*. 2018; 1 (1): 67–71 (in Russian).
10. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. *Mastopatiya* [Mastopathy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 320 (in Russian).
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*. 2015; 125 (5): 1272–1278.
12. Owings R.A., Quick C.M. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014; 138 (4): 484–491.
13. Shakirova E.A., Zotova O.A. Sostoyanie metabolicheskikh protsessov u zhenshchin reproductivnogo vozrasta s ozhireniem i giperplasticheskimi protsessami endometriya [Metabolic processes in women of reproductive age with obesity and endometrial hyperplastic processes]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2017; 1 (1): 76–82 (in Russian).
14. Yang C.H. An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model recapitulating human disease progression and genetic aberrations. *Cancer Med.* 2015; 4 (7): 1039–1050.
15. Nyante S.J., Gammon M.D., Kaufman J.S. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: an exploration of tumor subtype-specific effects. *Cancer Causes Control*. 2015; 26 (1): 121–131.
16. Zhang Y., Zhao D., Gong C., Zhang F., He J., Zhang W., Zhao Y., Sun J. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13 (208).
17. Malek A.M., Bershteyn L.M. MikroRNK: polovye gormony, gormonal'nyy kantserogenez, gormonochuvstvitel'nost' opukholevoy tkani [MicroRNA: sex hormones, hormonal carcinogenesis, and hormone sensitivity of tumor tissue]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2015; 1 (4): 4–12 (in Russian).
18. Lykov A.P., Kabakov A.V., Rayter T.V., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V., Kazakov O.V., Poveshchenko A.F., Strunkin D.N., Kolmykov S.K., Chanyshv M.D., Gulyaeva L.F., Kononov V.I. Urovni mikroRNK v tkanyakh molochnoy zhelezy pri eksperimental'noy modeli raka molochnoy zhelezy [MicroRNA levels in breast tissues in an experimental model of breast cancer]. *Uspekhi sovremennoy estestvoznaniya*. 2015; 2: 81–83 (in Russian).
19. Kurozumi S., Yamaguchi Y., Kurosumi M., Ohira M., Matsumoto H., Horiguchi J. Recent trends in microRNA research into breast cancer with particular focus on the associations between microRNAs and intrinsic subtypes. *J. Hum. Genet.* 2017; 62 (1): 15–24.

20. Takahashi R., Miyazaki H., Ochiya T. The Roles of MicroRNAs in Breast Cancer. *Cancers*. 2015; 7 (2): 598–616.
21. Gutkovskaya E.A. Otsenka narusheniy v ekspressii mikroRNK pri rake molochnoy zhelezy s razlichnym retseptornym statusom [Evaluation of anomalies in miRNA expression in breast cancer with different receptor status]. *Ekologicheskiy vestnik*. 2017; 1 (39): 59–65 (in Russian).
22. Kiselev F.L. MikroRNK i rak 2014 g [MicroRNA and cancer in 2014]. *Molekulyarnaya biologiya*. 2014; 48 (2): 232–242 (in Russian).
23. Ibrahim S.A., Hassan H., Gotte M. MicroRNA regulation of proteoglycan function in cancer. *FEBS J*. 2014; 281 (22): 5009–5022.
24. Kavitha N., Vijayarathna S., Jothy S.L., Oon C.E., Chen Y., Kanwar J.R., Sasidharan S. MicroRNAs: biogenesis, roles for carcinogenesis and as potential biomarkers for cancer diagnosis and prognosis. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2014; 15 (18): 7489–7497.
25. Eissa S., Matboli M., Sharawy A., El-Sharkawi F. Prognostic and biological significance of microRNA-221 in breast cancer. *Gene*. 2015; 574: 163–167.

Received 01 August, 2021; accepted October 18, 2021.

### Information about the authors

**Ordians Irina Mikhaylovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN university. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: ordiantc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

**Aryutin Dmitriy Gennad'evich**, Candidate of Sciences (Medicine), Teaching Assistant, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN university. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: aryutin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0258-8445>.

**Persidskaya Anastasiya Aleksandrovna**, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN university. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: yamurzinanastya@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0774-2715>.

**Guseynova Royya Gochali kyzy**, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN university. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: royka.isayeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4164-8295>.

**Novginov Dmitriy Sergeevich**, Teaching Assistant, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN university. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: novginov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7184-8469>.

### For citation

Ordians I.M., Aryutin D.G., Persidskaya A.A., Guseynova R.G., Novginov D.S. Patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya dobrokachestvennykh zabolevaniy molochnykh zhelez pri giperplazii endometriya v re-produktivnom vozraste [Pathogenetic mechanisms of benign breast disease development in women of fertile age with endometrial hyperplasia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2021; 4: 59–72. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-59-72 (in Russian).



УДК 616.839+616-006.66

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-73-88

## ПОРАЖЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.Д. Удалов<sup>1</sup>, Л.А. Белова<sup>2</sup>, В.В. Машин<sup>2</sup>, Л.А. Данилова<sup>1</sup>, А.А. Кувайская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии»  
Федерального медико-биологического агентства, г. Димитровград, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*При изучении онкологического заболевания необходимо не только оценивать его характер, течение и исход в зависимости от локального процесса, но и учитывать общее состояние организма, так как множественное поражение органов имеет прогностическое значение и определяет исход заболевания. Следует рассматривать все механизмы и структуры, которые оказывают интегративное и гомеостатическое действие на организм в целом. Одной из таких структур является вегетативная нервная система.*

*Традиционно вегетативная нервная система рассматривалась в аспекте 3 составляющих: симпатической, парасимпатической и кишечной. Однако в последнее время на первый план вышли представления о нейроэндокринных и нейроиммунных системах, обосновывающие расширение значения понятия «автономность нервной системы». При поражении автономной нервной системы возникает дисрегуляция произвольных функций организма, развивается автономная нейропатия. Выделяют кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную, судомоторную формы автономной нейропатии, которые характеризуются определенными изменениями при различных патологических состояниях организма, особенно при злокачественных процессах. Фокус нашего научного внимания был направлен на рак молочной железы, который занимает первое место в структуре онкологических заболеваний в Российской Федерации.*

*В литературе представлены немногочисленные исследования, отражающие изменения состояния вегетативной нервной системы у больных раком молочной железы в процессе противоопухолевой лекарственной терапии с учётом характера течения и клинических особенностей болезни, а также методы рациональной коррекции её дисфункции.*

*В статье приведен анализ ряда научных источников, которые могут помочь в исследовании различных форм автономной нейропатии у больных раком молочной железы и позволят оценить возможность применения медицинской реабилитации для данной категории пациентов.*

**Ключевые слова:** вегетативная (автономная) нервная система, автономная нейропатия, рак молочной железы, противоопухолевая лекарственная терапия.

**Введение.** Вегетативная (автономная) нервная система состоит из сложного набора нейронов и путей, которые контролируют функционирование различных систем внутри организма. Автономная нервная система несет основную ответственность за поддержание физиологической целостности клеток, тканей, органов во всем организме (гомеостаз) и адаптационные реакции при столкновении с изменениями внешней и внутренней среды [1].

Классически вегетативная нервная система рассматривалась как состоящая из симпатической, парасимпатической и кишечной. В последнее время актуальность приобрели представления о нейроэндокринной и нейроиммунной системах, дающие обоснование

расширению термина «автономность нервной системы» [2].

При поражении автономной нервной системы возникает дисрегуляция произвольных функций организма, развивается автономная нейропатия.

Чаще всего вегетативные нервные волокна поражаются при большинстве генерализованных периферических невропатий, хотя это поражение часто бывает легким или субклиническим. Существует группа периферических невропатий, при которых мелкие или немиелинизированные волокна имеют избирательное либо значительное поражение. К ним относятся вегетативные невропатии, связанные с диабетом и амилоидом, иммуно-

опосредованные вегетативные невропатии, в т.ч. связанные с паранеопластическим синдромом, наследственные вегетативные невропатии, вегетативные невропатии, связанные с инфекционными заболеваниями, и токсические вегетативные невропатии [3].

Выделяют кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную, судомоторную формы автономной нейропатии, которые характеризуются определенными изменениями при различных патологических состояниях организма, особенно при злокачественном процессе [4].

Серьезной проблемой общественного здравоохранения остается продолжительный рост заболеваемости женского населения раком молочной железы (РМЖ) [5]. Так, в 2018 г. зарегистрировано 70 682 новых случая этого заболевания, что составляет 20,9 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Средний возраст заболевших – 61,5 года. В последнее время растет число пациентов, у которых заболевание диагностировано на I–II стадиях.

Также в 2018 г. зарегистрированная заболеваемость злокачественными новообразованиями, установленными впервые в жизни, составила 425,5 на 100 000 чел., в т.ч. новообразованиями молочной железы – 89,7 на 100 000 чел. [6].

В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте (16,2 %) [7, 8].

В связи с этим актуальна оценка функционирования автономной нервной системы на момент постановки диагноза «рак молочной железы». Особый интерес представляет изучение состояния вегетативной нервной системы у больных раком молочной железы в процессе противоопухолевого лечения с учётом характера течения и клинических особенностей заболевания с целью рациональной коррекции её дисфункции.

Целью исследования стало обобщение и систематизация имеющихся литературных данных о распространённости, формах проявления автономной нейропатии с учетом клинических особенностей, а также методах ее коррекции у пациентов с раком молочной же-

лезы в процессе комплексной противоопухолевой терапии.

Был проведен литературный обзор научных трудов за последние 10 лет (ресурсы поисковых систем PubMed, Cyberleninka). Для анализа мы использовали статьи, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базы по наиболее современным вопросам, касающимся автономной нейропатии при РМЖ в процессе комплексной терапии. Всего проанализировано 75 источников, из них 14 отечественных и 61 зарубежный.

Вегетативная дисфункция у пациенток с РМЖ представляет собой потерю нормального вегетативного контроля деятельности сердечно-сосудистой системы, связанную как с перегрузкой симпатической нервной системы, так и со снижением эффективности работы парасимпатической нервной системы [9].

Неoadьювантная и адьювантная терапия, используемая в современном лечении раннего рака молочной железы, ассоциирована с различными степенями прямых (например, сердечная дисфункция), а также косвенных (например, неблагоприятные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний) последовательных и прогрессирующих сердечно-сосудистых нарушений. Вегетативная дисфункция может привести к увеличению частоты сердечных сокращений, снижению проводимости атриовентрикулярных узлов и ухудшению сократительной способности левого желудочка [10]. Были определены многочисленные связи между терапией на основе антрациклиновых антибиотиков и кардиотоксичностью. Антрациклиновые антибиотики, такие как доксорубицин и эпирубицин, являются эффективными клиническими химиотерапевтическими средствами, используемыми для лечения больных РМЖ. Однако антрациклиндуцированная кардиотоксичность остается одной из причин заболеваемости и смертности пациентов, получавших противоопухолевую терапию [11]. Поздняя токсичность, являющаяся дозозависимой, вызывает дилатационную кардиомиопатию, которая может возникнуть спустя десятилетия после первого воздействия препарата. Высокая кумулятивная доза антрациклиновых антибиотиков является

общепризнанным фактором риска повреждения сердца. Так, при кумулятивной дозе дозированного доксорубина 500–550 мг/м<sup>2</sup> частота развития кардиомиопатии составляет около 4 %, при дозе 551–600 мг/м<sup>2</sup> – 18 %, при дозе более 600 мг/м<sup>2</sup> – 36 %, хотя и с существенными индивидуальными вариациями [12]. При этом важно сбалансировать кардиотоксические эффекты любой дозы с онкологической эффективностью [13].

Несколько небольших клинических исследований подтверждают гипотезу о том, что терапия антрациклиновыми антибиотиками связана с вегетативной дисфункцией у женщин с раком молочной железы [14].

В ходе лонгитюдного исследования было обследовано 73 пациента, получавших адъювантную химиотерапию. Все они в той или иной степени выполняли контролируемые аэробные и резистентные упражнения во время химиотерапии и облучения и в течение 20 нед. после нее. Результаты показали, что во время химиотерапии частота сердечных сокращений в покое увеличивалась параболически в течение одного курса лечения и при увеличении дозы препарата, в то время как систолическое и диастолическое артериальное давление линейно снижалось в зависимости от курса лечения. Антрациклиновые антибиотики, трастузумаб и облучение при левостороннем онкологическом процессе были связаны с повышением частоты сердечных сокращений в покое и замедлением ее восстановления, тогда как физические упражнения, выполняемые по крайней мере два раза в неделю, по-видимому, смягчали эти изменения [15].

Химиотерапия антрациклиновыми препаратами вызывает дозозависимое повреждение кардиомиоцитов, приводящее к дисфункции левого желудочка. Клиническая сердечная недостаточность может развиваться у 5 % пациентов с высоким риском. Рост выживаемости при раке и одновременное с ним улучшение осведомленности о поздних последствиях кардиотоксичности привели к растущему признанию необходимости наблюдения за пациентами после лечения антрациклиновыми антибиотиками с целью раннего вмешательства для лечения или профилактики сердечной недостаточности [16].

При изучении пульса в состоянии покоя у больных раком молочной железы, до начала адъювантной терапии наблюдались более низкие значения, чем после лечения [17].

Важно отметить, что химиотерапия увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, лечившихся от рака, по сравнению с пациентами, не получавшими противоопухолевую лекарственную терапию. Было обнаружено, что один цикл адъювантной химиотерапии доксорубином и циклофосфамидом у женщин, получавших лечение от рака молочной железы, резко повышает активность симпатических нервов и уровень циркулирующих эндотелиальных микрочастиц, снижает проводимость мышечных сосудов и повышает системное кровяное давление [18].

Исследование, посвященное оценке сердечно-сосудистых нарушений у пациенток с раком молочной железы, проходящих химиотерапию антрациклиновыми антибиотиками и трастузумабом и только антрациклиновыми препаратами, показало, что у женщин, получающих химиотерапию, оценка сердечной симпатической активности с помощью <sup>123</sup>I-mIBG (метаиодбензилгуанидин, меченный йодом-123) может применяться для выявления раннего эффекта кардиотоксичности. Сочетание антрациклиновых антибиотиков и трастузумаба определило более высокий риск сердечной адренергической гиперактивности [19].

Вегетативная нервная система участвует в реализации стрессорной реакции через контроль реакций внутренних органов на стресс. Симпатическая нервная система занимает центральное место в активирующих реакциях, парасимпатическая играет ключевую роль в восстановительных процессах и накоплении энергетических ресурсов. Стрессорное воздействие вызывает выброс катехоламинов в кровотока (в первую очередь адреналина (эпинефрина)), что приводит к избыточной симпатической активации. Происходит прямое воздействие катехоламинов на центральную нервную систему, особенно на ретикулярную формацию. Её стимуляция приводит к перенапряженному бодрствованию, а также оповещает (предупреждает) о состояниях, связанных с изменениями гомеостаза при стрессовых ситуациях [20].

Все больше эпидемиологических данных подтверждают связь между психологическим стрессом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, причем вегетативная дисфункция является одним из предполагаемых патофизиологических механизмов, который проявляется в резком повышении частоты сердечных сокращений и артериального давления в ответ на психологический стимул [21]. Важно отметить, что женщины, имеющие РМЖ и внешне видимый послеоперационный дефект, по сравнению с женщинами без внешнего послеоперационного дефекта, чаще не удовлетворены своими возможностями, имеют ощущение слабости, сомневаются в способности вызывать симпатию, понимание и одобрение со стороны окружающих. Они стремятся к изменениям, сомневаются в ценности собственной личности, готовы поставить себе в вину свои промахи, неудачи, обладают низкой самооценкой [22]. При этом сочетание сопутствующих заболеваний, стойкого психоэмоционального стресса и недооценка соматического статуса пациента ухудшают прогноз лечения, увеличивают сроки терапии [23]. В связи с этим значимой является комплексная оценка состояния пациента. Так, например, при сопутствующей гипертонической болезни отмечают возникновение умеренных тревожных, легких депрессивных и астенических нарушений начиная с I стадии. При этом выраженность депрессивных и астенических расстройств усиливается к III стадии [24]. Также необходимо отметить, что депрессия широко распространена в первый год после постановки диагноза РМЖ (50 %) и остается распространенной в течение 5 лет. Психологический стресс, приводящий к усталости и депрессии, на фоне злокачественного новообразования молочной железы влияет на развитие вегетативной дисфункции, так как негативной стороной химиотерапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью действия большинства из них. Это служит серьезным ограничением для достижения максимального лечебного действия, что прослеживается в развитии синдрома анорексии-кахексии, который приводит к гибели 50 % онкологических больных [25].

Автономная нервная система является ключевым регулятором иммунной системы, включая воспалительную цитокиновую сеть.

Цитокиновая система относится к центральным регуляторам гомеостаза, так как обладает широким спектром биологических эффектов. Одной из важнейших ее функций является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем. Процессы постепенного и необратимого нарушения механизмов обеспечения структурной и функциональной целостности нейрона вызывают изменения содержания цитокинов и нейротрофических факторов, нейропептидов, экспрессии различных «факторов выживания», которые защищают целостность генома и способствуют сохранению структуры ДНК [26].

Ингибиторные лиганды PDL1 и PDL2 играют важную роль в иммунном гомеостазе. PDL1 взаимодействует с двумя рецепторами – B7-1 (CD80) и PD1 (CD279), экспрессируется на T- и B-лимфоцитах, дендритных клетках, макрофагах, эндотелиальных, гемопоэтических и эпителиальных клетках [27]. Рецептор PD1 экспрессируется на поверхности активированных T- и B-лимфоцитов. Его взаимодействие с лигандом PDL1 на опухолевых клетках и клетках опухолевого микроокружения приводит к увеличению иммуносупрессивного эффекта и способствует подавлению противоопухолевого иммунного ответа [28]. PDL1 экспрессируется в 20 % случаев трипленгативного рака молочной железы (TNBCs) [29]. Тройной негативный рак молочной железы (TNBC), на долю которого приходится около 10–20 % всех случаев РМЖ, является наиболее агрессивным и фатальным подтипом [30]. Из-за резистентности к химиотерапевтическим препаратам пациенты с TNBC имеют худший прогноз, чем пациенты с рецептор-положительным раком молочной железы: медиана их общей выживаемости – не более 18 мес. [31].

При активации симпатической ветви вегетативной нервной системы происходит усиление воспаления, а активация парасимпатической ветви приводит к снижению воспаления [32]. Таким образом, повышенная активность симпатической ветви или пониженная активность парасимпатической могут вносить вклад в воспаление и связанные с ним симп-

томы слабости, вызванные раком. Усталость, связанная с раком, является значительной проблемой для многих пациентов, находящихся в стойкой ремиссии после лечения, особенно для молодых женщин с РМЖ в предменопаузальный период [33].

Для изучения данного вопроса были обследованы 84 женщины в возрасте до 50 лет с ранней стадией рака молочной железы. По результатам анализа анкет, образцов крови (определение концентрации интерлейкина-6 и С-реактивного белка), а также электрокардиографического исследования (оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) в состоянии покоя как показателя парасимпатической активности) были сделаны следующие выводы: более низкая ВСР связана с более выраженной усталостью; ВСР коррелирует с циркулирующими концентрациями интерлейкина-6 и С-реактивного белка. Эти данные свидетельствуют о потенциальном вкладе ВСР в усталость, связанную с раком. Однако подобная ассоциация не была обнаружена у молодых реконвалесцентов в течение нескольких лет после лечения [34].

Эпидемиологические исследования показывают, что недостаточная продолжительность сна и его плохое качество могут увеличить риск развития РМЖ. Однако вопрос о том, связан ли сон с характеристиками агрессивности опухоли молочной железы, остается недостаточно изученным [35]. Пациенты, находящиеся в стойкой ремиссии, сообщают о проблемах со сном, включая его нарушение, плохое качество и низкую эффективность, как об одной из пяти самых обременительных долгосрочных проблем со здоровьем [36]. По сравнению с женщинами без злокачественного процесса пациенты с РМЖ в два раза чаще испытывают проблемы со сном. Предыдущие исследования показали, что о нарушениях сна сообщают 20–90 % больных [37]. Проблемы со сном могут способствовать ухудшению качества жизни и состояния здоровья.

Нарушение сна или циркадных ритмов в физиологии и поведении часто наблюдается у онкологических больных [38, 39]. К сожалению, диссомния связана с ухудшением качества жизни и смертностью пациентов даже

при контроле за множеством факторов, таких как распространение метастазов, возраст, концентрация кортизола, экспрессия эстрогеновых рецепторов и сопутствующая депрессия [40, 41].

Также слабость и диссомния часто возникают наряду с другими нейропсихологическими симптомами, включая депрессию и когнитивные нарушения, которые могут либо способствовать, либо быть результатом продолжающегося нарушения сна. Популярная гипотеза, получившая существенную поддержку, заключается в том, что вызванные раком или химиотерапией изменения сна обусловлены воспалительными механизмами, действующими в центрах сна/бодрствования в головном мозге [42, 43].

Действительно, циркулирующие концентрации воспалительных цитокинов связаны с возникновением чувства усталости и качеством сна у больных раком молочной железы, проходящих химиотерапию [44]. Воспалительные цитокины могут непосредственно модулировать сон. Это указывает на существенную взаимосвязь между раком, химиотерапией и сном [45, 46].

Результаты многих исследований в последние годы подчеркивают распространенность тяжелых форм бессонницы до, во время и после активного лечения рака молочной железы, которые впоследствии могут влиять на симпатическую активность, способствуя развитию повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [47].

Физическая активность является эффективной мерой против развития вегетативной дисфункции, так как некоторые упражнения, воздействуя на вегетативную нервную систему, способствуют улучшению работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем [48].

Выполнение комплекса ЛФК уменьшает риски развития ишемической болезни сердца, инфарктов, артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета у пациенток с РМЖ, а также способствует снижению частоты развития кардиальных осложнений у пациенток с неметастатическим онкологическим процессом [49]. Считается, что увеличение активности вегетативной нервной системы с помощью физических упражнений

помогает решить различные физические и психические проблемы, которые обычно испытывают больные раком молочной железы. Аэробные и резистентные нагрузки были предложены в качестве потенциальных методов профилактики и лечения вегетативных нарушений у больных раком молочной железы, получивших радикальное хирургическое лечение [50].

При исследовании онкологических больных (как в активной фазе лечения, так и в посттерапевтической) было обнаружено, что участие в 16-недельном курсе упражнений умеренной интенсивности улучшает сердечную вегетативную регуляцию, особенно вариабельность сердечного ритма [51].

Также в исследованиях было отмечено улучшение ВСР во время 8-недельной программы упражнений, направленных на нормализацию циркуляции крови, что подтверждает повышение активности вегетативной нервной системы больных раком молочной железы после операции [52].

Данные исследования, посвященного изучению влияния высокоинтенсивных интервальных тренировок на пациентов, выживших после рака молочной железы, показали, что высокоинтенсивные интервальные тренировки улучшили состояние сердечно-сосудистой системы, а также регуляцию сердечной деятельности и реакции симпатической нервной системы. Высокоинтенсивные интервальные тренировки были безопасными и эффективными для находящихся в стойкой ремиссии пациентов и показали многообещающие результаты [53].

Выполнение физических упражнений больными раком молочной железы также было связано с улучшением сна, хотя до сих пор ведутся споры о типе и сроках активности для нормализации сна. Отметим, что в недавнем исследовании качество сна, измеренное объективно с помощью актиграфии, явилось предиктором выживаемости у пациентов с прогрессирующим раком молочной железы [54].

Необходимо указать и на большое значение музыкальной терапии в коррекции вегетативной дисфункции. Прослушивание музыки заметно улучшает психоэмоциональное состояние пациента, а также прогноз восстанов-

ления в процессе и после противоопухолевого лечения. Музыкальная терапия обеспечивает уникальную форму эмоциональной и духовной поддержки и может снизить уровень стресса и тревоги. Некоторые исследования показали, что однократное прослушивание музыкального произведения может быть эффективно использовано для ослабления ряда симптомов у женщин с РМЖ. При этом необходимо ориентироваться на тех, кто имеет более высокий уровень симпатического тонуса [55].

В России для психотерапии онкологических больных широко используется прослушивание специально подобранной музыки и звуков природы в состоянии мышечной релаксации – метод *Natura Sound Therapy*, предложенный А.В. Гнездиловым (2002). Данная методика ориентирована на снятие тревожности, страхов, депрессивных состояний. Несмотря на простоту метода, эффективность воздействия на эмоциональное состояние пациентов при точном, в соответствии с инструкцией, использовании техники достигает 90–92 %. Г.А. Ткаченко, И.К. Воротников, Ю.В. Буйденко (2010) в качестве метода психотерапии больных раком молочной железы используют бинауральную терапию, способствующую глубокой релаксации, улучшению сна и эмоциональной устойчивости [56].

Исследование эффективности музыкальной терапии для лечения пациентов, получавших антрациклиновые антибиотики, показало положительные результаты. Анализ ВСР позволил установить, что значения оцениваемых параметров значительно увеличились к концу 8-недельного курса музыкальной терапии. Также исследования показывают изменения вегетативной функции после прекращения музыкально-терапевтического вмешательства. Так, было обнаружено, что глобальная вегетативная функция и парасимпатическая активность через 4 нед. после прекращения музыкально-терапевтического вмешательства существенно не отличались от исходного уровня. Эти результаты свидетельствуют о том, что 8 сеансов музыкально-терапевтического вмешательства могут способствовать улучшению вегетативной функции во время проведения терапии, но оно не сохраняется после окончания терапии.

Данное исследование дает предварительные доказательства преимуществ музыкальной терапии для ювенильных РМЖ, находящихся в ремиссии и получавших лечение антрациклиновыми антибиотиками [57].

Кроме того, Г.А. Ткаченко, Л.В. Сафронова (2011) представляют сведения об эффективном использовании в психотерапии онкологических больных модальностей символдрамы, которая открывает психотерапевтические ворота, минуя ригидные рациональные установки в сознании больного. Авторы указывают на возможность работы в трех временных измерениях: с событиями актуального состояния, с переживаниями прошлого и в перспективе – через развитие креативного потенциала личности по устранению возникших противоречий. В качестве преимуществ символдрамы авторы видят связующую роль между разговорной психотерапией и игровой [58].

В исследованиях, касающихся реабилитационных мероприятий после лечения рака молочной железы, были определены пять направлений реабилитации: физические упражнения и физическая активность, комплементарная и альтернативная медицина, йога, лечение лимфедемы и психосоциальные вмешательства. Наиболее убедительные доказательства эффективности были получены в отношении физических упражнений и йоги.

Физические упражнения способствовали улучшению подвижности плеча, оттоку лимфы, уменьшению болевого синдрома, усталости, что повышало качество жизни пациентов. Было показано влияние йоги на нарушение сна, усталость, желудочно-кишечные симп-

томы и уровень качества жизни. Психосоциальные вмешательства, такие как когнитивно-поведенческая терапия, оказывали положительное влияние на уровень тревоги, депрессию и нарушение настроения [59].

Недавние исследования свидетельствуют о наличии сильной связи между вегетативной нервной системой и активностью опухолевого процесса, но они были проведены пока только с использованием моделей животных [60].

В настоящее время изучение автономной нервной системы, ее дисфункции на фоне противоопухолевого лечения, определение форм автономной нейропатии, прогнозирование течения онкологического заболевания, оценка качества жизни пациента после перенесенного специфического лечения и возможность применения рациональных методов коррекции автономной нейропатии являются актуальными вопросами современной онкологии и неврологии.

При анализе данных литературных источников можно сделать вывод о том, что внимание в большей степени уделяется изучению параметров функционирования сердечно-сосудистой системы, изменение которых характерно для самостоятельной патологии, и в меньшей степени – регуляции деятельности автономной нервной системы и сердечно-сосудистым заболеваниям.

Дальнейшее изучение изменений со стороны автономной нервной системы при противоопухолевом лечении больных раком молочной железы позволит определить оптимальные сочетания реабилитационно-восстановительных мероприятий для данной категории пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. *Erica A. Wehrwein, Hakan S. Orer, Susan M. Barman.* Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Comprehensive Physiology.* 2016; 6 (3): 1239–1278. DOI: 10.1002/cphy.c150037.
2. *Goldstein D.S.* The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society.* 2020; 30 (4): 299–315.
3. *Dineen J., Freeman R.* Autonomic Neuropathy. *Seminars in neurology.* 2015; 35 (4): 458–468. DOI: 10.1055/s-0035-1558983.
4. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 9 (доп.). *Сахарный диабет.* 2019; 22 (S1): 104–106. DOI: 10.14341/DM221S1.

5. Koual M., Tomkiewicz C., Cano-Sancho German, Antignac Jean-Philippe, Bats Anne-Sophie, Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. *Environ. Health*. 2020; 19 (1): 117. DOI: 10.1186/s12940-020-00670-2.
6. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. Здравоохранение в России. 2019: стат. сб. Москва; 2019.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
9. Susan G. Lakoski, Lee W. Jones, Ronald J. Krone, Phyllis K. Stein, Jessica M. Scott. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *American heart journal*. 2015; 170 (2): 231–241. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.05.014.
10. Guy Jerusalem, Patrizio Lancellotti, Sung-Bae Kim. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast cancer research and treatment*. 2019; 177 (2): 237–250. DOI: 10.1007/s10549-019-05303-y.
11. Rodrigo Carrasco, Rodrigo L Castillo, Juan G Gormaz, Montserrat Carrillo, Paaladinesh Thavendirathan. Role of Oxidative Stress in the Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Effects of Preventive Strategies. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021; 2021: 1–2. DOI: 10.1155/2021/8863789.
12. Adão R.G. de Keulenaer, Leite-Moreira A., Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2013; 32 (5): 395–409. DOI: 10.1016/j.repc.2012.11.002.
13. Emanuela Salvatorelli, Pierantonio Menna, Massimo Chello, Elvio Covino, Giorgio Minotti. Low-Dose Anthracycline and Risk of Heart Failure in a Pharmacokinetic Model of Human Myocardium Exposure: Analog Specificity and Role of Secondary Alcohol Metabolites. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2018; 364 (2): 323–331. DOI: 10.1124/jpet.117.246140.
14. Lakoski S.G., Jones L.W., Krone R.J., Stein P.K., Scott J.M. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *American heart journal*. 2015; 170 (2): 231–241.
15. Kirkham A.A, Lloyd M.G., Claydon V.E, Gelmon K.A., McKenzie D.C., Campbell K.L. Longitudinal Study of the Association of Clinical Indices of Cardiovascular Autonomic Function with Breast Cancer Treatment and Exercise Training. *The Oncologist*. 2019; 24 (2): 273–284. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0049.
16. Peter A. Henriksen. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018; 104 (12): 971–977. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
17. Jones L.W., Courneya K.S., Mackey J.R., Muss H.B., Pituskin E.N., Scott J.M., Hornsby W.E., Coan A.D., Herndon 2nd J.E., Douglas P.S., Haykowsky M. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *Journal of clinical oncology*. 2012; 30 (20): 2530–2537. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.9014.
18. Kluser Sales A.R., Negrão M.V., Testa L., Ferreira-Santos L., Ramalho Groehs R.V., Carvalho B., Toschi-Dias E., Rocha N.G., Martins Laurindo F.R., Debbas V., Rondon M.U.PB., Mano M.S., Hajjar L.A., Gehm Hoff P.M., Filho R.K., Negrão C.E. Chemotherapy acutely impairs neurovascular and hemodynamic responses in women with breast cancer. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2019; 317 (7): 1–12. DOI: 10.1152/ajpheart.00756.2018.
19. Sarita Lígia Pessoa de Melo Machado Guimarães, Simone Cristina Soares Brandão, Luciana Raposo Andrade, Rafael José Coelho Maia, Brivaldo Markman Filho. Cardiac sympathetic hyperactivity after chemotherapy: early sign of cardiotoxicity. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015; 105 (3): 228–34. DOI: 10.5935/abc.20150075.
20. Акарачкова Е.С., Байдаулетова А.И., Беляев А.А., Блинов Д.В., Громова О.А., Дулаева М.С., Замерград М.В., Исайкин А.И., Кадырова Л.Р., Клименко А.А., Кондрашов А.А., Косивцова О.В., Котова О.В., Лебедева Д.И., Медведев В.Э., Орлова А.С., Травникова Е.В., Яковлев О.Н. Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс; 2020.



21. Киселева М.Г. Психологические факторы и течение сердечно-сосудистых заболеваний. Научный психологический журнал. 2012; 1 (7): 124–130.
22. Зирияходжаев А.Д., Ермоценкова М.В., Сирота Н.А., Фетисов Б.А. Психологические аспекты больных раком молочной железы в зависимости от наличия видимого послеоперационного дефекта. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (2): 85–91. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-85-91.
23. Удалов Ю.Д., Гордиенко А.В., Самойлов А.С., Бахарев С.А. Прогнозирование и минимизация рисков фатальных исходов планового хирургического лечения онкологических больных с коморбидной соматической патологией. Медицина экстремальных ситуаций. 2018; 20 (2): 136–145.
24. Колотик-Каменева О.Ю., Белова Л.А., Машин В.В. Эмоционально-волевые нарушения как результат церебрального сосудистого ремоделирования при гипертонической болезни. Ульяновский медико-биологический журнал. 2015; 4: 54–57.
25. Снеговой А.В., Давыдов М.И. Современные возможности поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения. Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 2016; 27 (2): 5–16.
26. Титова Ж.В., Бодиенкова Г.М. Роль цитокиновой сети в механизмах нейроиммунного взаимодействия (обзор литературы). Бюллетень ВСИЦ СО РАМН. 2013; 2–1 (90): 171–175.
27. Haworth K.B., Leddon J.L., Chen C.Y., Horwitz E.M., Mackall C.L., Cripe T.P. Going back to class I: MHC and immunotherapies for childhood cancer. *Pediatr. Blood Cancer*. 2015; 62 (4): 571–576. DOI: 10.1002/pbc.25359.
28. Quezada S.A., Peggs K.S. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *British journal of Cancer*. 2013; 108 (8): 1560–1565. DOI: 10.1038/bjc.2013.117.
29. Mittendorf E., Philips A., Meric-Bernstam F., Qiao N., Wu Y., Harrington S., Su X., Wang Y., Gonzalez-Angulo A.M., Akcakanat A., Chawla A., Curran M., Hwu P., Sharma P., Litton J.K., Mollndrem J.J., Alatrash G. PD-L1 expression in triple negative breast cancer. *Cancer immunology research*. 2014; 2: 361–370.
30. Denkert C., Liedtke C., Tutt A., von Minckwitz G. Молекулярные изменения при тройном негативном раке молочной железы – путь к новым стратегиям лечения. *Lancet*. 2017; 389 (10087): 2430–2442. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32454-0.
31. Gobbini E., Ezzalfani M., Dieras V., Bachelot T., Brain E., Debled M., Jacot W., Mouret-Reynier M.A., Goncalves A., Dalenc F., Patsouris A., Ferrero J.M., Levy C., Lorgis V., Vanlemmens L., Lefeuvre-Plesse C., Mathoulin-Pelissier S., Petit T., Uwer L., Jouannaud C., Leheurteur M., Lacroix-Triki M., Cleaud A.L., Robain M., Courtinard C., Cailliot C., Perol D., Delalogue S. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *European journal of cancer*. 2018; 96: 17–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.015.
32. Irwin M.R., Cole S.W. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature Reviews Immunology*. 2011; 11: 625–632.
33. Howard-Anderson J., Ganz P.A., Bower J.E., Stanton A.L. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012; 104: 386–405.
34. Alexandra D. Crosswell, Kimberly G. Lockwood, Patricia A. Ganz, Bower J.E. Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 45: 58–66. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.03.011.
35. Allison Soucise, Caila Vaughn, Cheryl L. Thompson. Sleep quality, duration, and breast cancer aggressiveness. *Breast cancer research and treatment*. 2017; 164 (1): 169–178. DOI: 10.1007/s10549-017-4245-1.
36. Otte J.L., Davis L., Carpenter J.S., Krier C., Skaar T.C., Rand K.L., Weaver M., Landis C., Chernyak Y., Manchanda S. Sleep disorders in breast cancer survivors. *Supportive care in cancer*. 2016; 24: 4197–4205. DOI: 10.1007/s00520-016-3247-6.
37. Otte J.L., Carpenter J.S., Russell K.M., Bigatti S., Champion V.L. Prevalence, severity, and correlates of sleep-wake disturbances in long-term breast cancer survivors. *Journal of pain and symptom management*. 2010; 39 (3): 535–547. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.07.004.
38. Borniger J.C. Central Regulation of Breast Cancer Growth and Metastasis. *Journal of cancer metastasis and treatment*. 2019; 5: 23. DOI: 10.20517/2394-4722.2018.107.
39. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Journal of cancer metastasis and treatment*. 2011; 144: 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

40. *Palesh O.G., Roscoe J.A., Mustian K.M., Roth T., Savard J., Ancoli-Israel S., Heckler C., Purnell J.Q., Janelsins M.C., Morrow G.R.* Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28 (2): 292–298. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.5011.
41. *Palesh O., Aldridge-Gerry A., Zeitzer J.M., Koopman C., Neri E., Giese-Davis J., Jo B., Kraemer H., Nouriani B., Spiegel D.* Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep*. 2014; 37 (5): 837–842. DOI: 10.5665/sleep.3642.
42. *Bower J.E., Ganz P.A., Irwin M.R., Kwan L., Breen E.C., Cole S.W.* Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29 (26): 3517–3522. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.1154.
43. *Bower J.E., Lamkin D.M.* Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications. *Brain, behavior, and immunity*. 2013; 30 Suppl. (0): 48–57. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.011.
44. *Liu L., Mills P.J., Rissling M., Fiorentino L., Natarajan L., Dimsdale J.E., Sadler G.R., Parker B.A., Ancoli-Israel S.* Fatigue and sleep quality are associated with changes in inflammatory markers in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Brain, behavior, and immunity*. 2012; 26 (5): 706–713. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.02.001.
45. *Krueger J.M., Frank M.G., Wisor J.P., Roy S.* Review Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Medicine Reviews*. 2016; 28: 46–54. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.08.005.
46. *Schmidt E.M., Linz B., Diekelmann S., Besedovsky L., Lange T., Born J.* Effects of an interleukin-1 receptor antagonist on human sleep, sleep-associated memory consolidation, and blood monocytes. *Brain, behavior, and immunity*. 2015; 47: 178–185. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.11.012.
47. *Savard J., Ivers H., Villa J., Caplette-Gingras A., Morin C.M.* Natural course of insomnia comorbid with cancer: an 18-month longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29 (26): 3580–3586. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.2247.
48. *Scott J.M., Jones L.W., Hornsby W.E., Koelwyn G.J., Khouri M.G., Joy A.A., Douglas P.S., Lakoski S.G.* Cancer therapy-induced autonomic dysfunction in early breast cancer: implications for aerobic exercise training. *International Journal of Cardiology*. 2014; 171 (2).
49. *Удалов Ю.Д., Белова Л.А., Машин В.В., Степанюченко Е.М., Данилова Л.А., Айзатуллин И.Ф., Кувайская А.А.* Методические основы онкореконвализации на базе ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России. Методические рекомендации. Москва; 2021: 26–56.
50. *Lakoski S.G., Jones L.W., Krone R.J., Stein P.K., Scott J.M.* Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *American heart journal*. 2015; 170: 231–241.
51. *Niederer D., Vogt L., Thiel C., Schmidt K., Bernhörster M., Lungwitz A., Jäger E., Banzer W.* Exercise effects on HRV in cancer patients. *International Journal of Sports Medicine*. 2013; 34: 68–73.
52. *Hyeng-Cheol Shin, Jung-Ok Yang, Seung-Ryol Kim.* Effects of circuit exercise on autonomic nerve system of survivors after surgery of breast cancer. *Journal of physical therapy science*. 2016; 28 (10): 2898–2903. DOI: 10.1589/jpts.28.2898.
53. *Toohey K., Pumpa K., McKune A., Cooke J., Welvaert M., Northey J., Quinlan C., Semple S.* The impact of high-intensity interval training exercise on breast cancer survivors: a pilot study to explore fitness, cardiac regulation and biomarkers of the stress systems. *BMC Cancer*. 2020; 20 (1): 787. DOI: 10.1186/s12885-020-07295-1.
54. *Palesh O., Aldridge-Gerry A., Zeitzer J.M., Koopman C., Neri E., Giese-Davis J., Jo B., Kraemer H., Nouriani B., Spiegel D.* Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep*. 2014; 37 (5): 837–842. DOI: 10.5665/sleep.3642.
55. *Shu-Chuan Chen, Ming-Lee Yeh, Hsiu-Ju Chang, Mei-Feng Lin.* Music, heart rate variability, and symptom clusters: a comparative study. *Supportive care in cancer*. 2020; 28 (1): 351–360. DOI: 10.1007/s00520-019-04817-x.
56. *Ткаченко Г.А., Воротников И.К., Буйденко Ю. В.* Роль психотерапии в лечении больных раком молочной железы. Вестник «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» ПАМН. 2010; 21 (3): 61–64.
57. *Chih-Yuan Chuang, Wei-Ru Han, Pei-Chun Li, Mi-Yun Song, Shuenn-Tsong Young.* Effect of long-term music therapy intervention on autonomic function in anthracycline-treated breast cancer patients. *Integrative cancer therapies*. 2011; 10 (4): 312–316. DOI: 10.1177/1534735411400311.
58. *Ткаченко Г.А., Сафронова Л.В.* Использование символ драмы в психотерапии онкологических больных. Сборник конференций НИЦ Социосфера. 2011; 18: 82–87.

59. Olsson Möller U., Beck I., Rydén L., Malmström M. A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment – a systematic review of systematic reviews. *BMC Cancer*. 2019; 19 (1): 472. DOI: 10.1186/s12885-019-5648-7.
60. Grant A. McCallum, Jay Shiralkar, Diana Suchiu, Gil Covarrubias, Jennifer S. Yu, Efstathios Karathanasis, Dominique M. Durand. Chronic neural activity recorded within breast tumors. *Scientific reports*. 2020; 10 (1): 14824. DOI: 10.1038/s41598-020-71670-y.

Поступила в редакцию 13.07.2021; принята 08.10.2021.

#### Авторский коллектив

**Удалов Юрий Дмитриевич** – доктор медицинских наук, и.о. генерального директора, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства. 433507, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5В; e-mail: udalov@fvcmmrmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>.

**Белова Людмила Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

**Машин Виктор Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: victor\_mashin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

**Данилова Людмила Алексеевна** – кандидат медицинских наук, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства. 433507, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5В; e-mail: daniloval@fvcmrmba.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8308-9837>.

**Кувайская Анастасия Андреевна** – ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: anastasiya.9602@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2998-4344>.

#### Образец цитирования

Удалов Ю.Д., Белова Л.А., Машин В.В., Данилова Л.А., Кувайская А.А. Поражение вегетативной нервной системы у больных раком молочной железы. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021; 4: 73–88. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-73-88.

## AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION IN BREAST CANCER PATIENTS

Yu.D. Udalov<sup>1</sup>, L.A. Belova<sup>2</sup>, V.V. Mashin<sup>2</sup>, L.A. Danilova<sup>1</sup>, A.A. Kuvayskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology and Oncology, Dimitrovgrad, Russia;

<sup>2</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*When studying oncology diseases, it is necessary not only to assess their nature, progress and outcome depending on the local disease process, but also to take into account overall health, since multiple organ damage has a prognostic value and determines the disease outcome. All mechanisms and structures that have an integrative and homeostatic effect on the overall health should be considered. One of these structures is the autonomic nervous system.*

*Traditionally, the autonomic nervous system has been considered in terms of 3 components: sympathetic, parasympathetic and intestinal. However, in recent years, ideas about neuroendocrine and neuroimmune systems have come to the fore, justifying the expansion of the concept "autonomy of the nervous system." In case of autonomous dysfunction, dysregulation of the involuntary body functions occurs, and autonomic neuropathy develops. There are cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, and sudomotor forms of autonomic neuropathy, which are characterized by certain changes in various pathological states, especially in malignant processes. We pay attention to breast cancer, which ranks first in the structure of oncology diseases in the Russian Federation.*

Nowadays, there are only a few studies devoted to the changes in the autonomic nervous system in patients with breast cancer during anticancer drug therapy, taking into account the disease progress and clinical features, as well as methods for dysfunction remodeling.

The article analyzes a number of scientific information sources that can help to study various forms of autonomic neuropathy in patients with breast cancer and allow assessing the use of medical rehabilitation for such patients.

**Key words:** autonomic nervous system, autonomic neuropathy, breast cancer, antitumor drug therapy.

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

## References

1. Erica A. Wehrwein, Hakan S. Orer, Susan M. Barman. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Comprehensive Physiology*. 2016; 6 (3): 1239–1278. DOI: 10.1002/cphy.c150037.
2. Goldstein D.S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2020; 30 (4): 299–315.
3. Dineen J., Freeman R. Autonomic Neuropathy. *Seminars in neurology*. 2015; 35 (4): 458–468. DOI: 10.1055/s-0035-1558983.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Vyp. 9 (dop.) [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. *Sakharnyy diabet*. 2019; 22 (S1): 104–106. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).
5. Koual M., Tomkiewicz C., Cano-Sancho German, Antignac Jean-Philippe, Bats Anne-Sophie, Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. *Environ. Health*. 2020; 19 (1): 117. DOI: 10.1186/s12940-020-00670-2.
6. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M. *Zdravookhranenie v Rossii* [Healthcare in Russia]. 2019: stat. sb. Moscow; 2019 (in Russian).
7. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2019 (in Russian).
8. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Cancer care for the Russia population in 2018 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2019 (in Russian).
9. Susan G. Lakoski, Lee W. Jones, Ronald J. Krone, Phyllis K. Stein, Jessica M. Scott. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *American heart journal*. 2015; 170 (2): 231–241. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.05.014.
10. Guy Jerusalem, Patrizio Lancellotti, Sung-Bae Kim. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast cancer research and treatment*. 2019; 177 (2): 237–250. DOI: 10.1007/s10549-019-05303-y.
11. Rodrigo Carrasco, Rodrigo L Castillo, Juan G Gormaz, Montserrat Carrillo, Paaladinesh Thavendirathan. Role of Oxidative Stress in the Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Effects of Preventive Strategies. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021; 2021: 1–2. DOI: 10.1155/2021/8863789.
12. Adão R.G. de Keulenaer, Leite-Moreira A., Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2013; 32 (5): 395–409. DOI: 10.1016/j.repc.2012.11.002.
13. Emanuela Salvatorelli, Pierantonio Menna, Massimo Chello, Elvio Covino, Giorgio Minotti. Low-Dose Anthracycline and Risk of Heart Failure in a Pharmacokinetic Model of Human Myocardium Exposure: Analog Specificity and Role of Secondary Alcohol Metabolites. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2018; 364 (2): 323–331. DOI: 10.1124/jpet.117.246140.
14. Lakoski S.G., Jones L.W., Krone R.J., Stein P.K., Scott J.M. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *American heart journal*. 2015; 170 (2): 231–241.
15. Kirkham A.A, Lloyd M.G., Claydon V.E, Gelmon K.A., McKenzie D.C., Campbell K.L. Longitudinal Study of the Association of Clinical Indices of Cardiovascular Autonomic Function with Breast Cancer

- Treatment and Exercise Training. *The Oncologist*. 2019; 24 (2): 273–284. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0049.
16. Peter A. Henriksen. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018; 104 (12): 971–977. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
  17. Jones L.W., Courneya K.S., Mackey J.R., Muss H.B., Pituskin E.N., Scott J.M., Hornsby W.E., Coan A.D., Herndon 2nd J.E., Douglas P.S., Haykowsky M. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *Journal of clinical oncology*. 2012; 30 (20): 2530–2537. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.9014.
  18. Kluser Sales A.R., Negrão M.V., Testa L., Ferreira-Santos L., Ramalho Groehs R.V., Carvalho B., Toschi-Dias E., Rocha N.G., Martins Laurindo F.R., Debbas V., Rondon M.U.PB., Mano M.S., Hajjar L.A., Gehm Hoff P.M., Filho R.K., Negrão C.E. Chemotherapy acutely impairs neurovascular and hemodynamic responses in women with breast cancer. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2019; 317 (7): 1–12. DOI: 10.1152/ajpheart.00756.2018.
  19. Sarita Lúcia Pessoa de Melo Machado Guimarães, Simone Cristina Soares Brandão, Luciana Raposo Andrade, Rafael José Coelho Maia, Brivaldo Markman Filho. Cardiac sympathetic hyperactivity after chemotherapy: early sign of cardiotoxicity. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015; 105 (3): 228–34. DOI: 10.5935/abc.20150075.
  20. Akarachkova E.S., Baydauletova A.I., Belyaev A.A., Blinov D.V., Gromova O.A., Dulaeva M.S., Zamergrad M.V., Isaykin A.I., Kadyrova L.R., Klimentko A.A., Kondrashov A.A., Kosivtsova O.V., Kotova O.V., Lebedeva D.I., Medvedev V.E., Orlova A.S., Travnikova E.V., Yakovlev O.N. *Stress: prichiny i posledstviya, lechenie i profilaktika. Klinicheskie rekomendatsii* [Stress: causes and effects, treatment and prevention. Clinical guidelines]. St. Petersburg: Skifiya-print; Moscow: Profmedpress; 2020 (in Russian).
  21. Kiseleva M.G. Psikhologicheskie faktory i techenie serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Psychological factors and cardiovascular disease progression]. *Nauchnyy psikhologicheskiy zhurnal*. 2012; 1 (7): 124–130 (in Russian).
  22. Zikiryakhodzhaev A.D., Ermoshchenkova M.V., Sirota N.A., Fetisov B.A. Psikhologicheskie aspekty bol'nykh rakom molochnoy zhelezy v zavisimosti ot nalichiya vidimogo posleoperatsionnogo defekta [Psychological aspects of breast cancer patients depending on a visible postoperative defect]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2015; 2 (2): 85–91. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-85-91 (in Russian).
  23. Udalov Yu.D., Gordienko A.V., Samoylov A.S., Bakharev S.A. Prognozirovaniye i minimizatsiya riskov fatal'nykh iskhodov planovogo khirurgicheskogo lecheniya onkologicheskikh bol'nykh s komorbidnoy somaticheskoy patologiyey [Lethality risk prediction and minimization in planned surgical treatment of cancer patients with comorbid somatic pathology]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2018; 20 (2): 136–145 (in Russian).
  24. Kolotik-Kameneva O.Yu., Belova L.A., Mashin V.V. Emotsional'no-volevye narusheniya kak rezul'tat tserebral'nogo sosudistogo remodelirovaniya pri gipertonicheskoy bolezni [Emotional and volitional disorders as a result of cerebral vascular remodeling in hypertension]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2015; 4: 54–57 (in Russian).
  25. Snegovoy A.V., Davydov M.I. Sovremennyye vozmozhnosti podderzhivayushchey terapii lekarstvennogo protivopukholevogo lecheniya [Modern possibilities of supportive therapy for drug anticancer treatment]. *Vestnik FGBU «RONTs im. N.N. Blokhina»*. 2016; 27 (2): 5–16 (in Russian).
  26. Titova Zh.V., Bodienkova G.M. Rol' tsitokinovoy seti v mekhanizмах neyroimmunnogo vzaimodeystviya (obzor literatury) [The role of cytokine network in the mechanisms of neuroimmune interaction (literature review)]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2013; 2–1 (90): 171–175 (in Russian).
  27. Haworth K.B., Leddon J.L., Chen C.Y., Horwitz E.M., Mackall C.L., Cripe T.P. Going back to class I: MHC and immunotherapies for childhood cancer. *Pediatr. Blood Cancer*. 2015; 62 (4): 571–576. DOI: 10.1002/pbc.25359.
  28. Quezada S.A., Peggs K.S. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *British journal of Cancer*. 2013; 108 (8): 1560–1565. DOI: 10.1038/bjc.2013.117.
  29. Mittendorf E., Philips A., Meric-Bernstam F., Qiao N., Wu Y., Harrington S., Su X., Wang Y., Gonzalez-Angulo A.M., Akcakanat A., Chawla A., Curran M., Hwu P., Sharma P., Litton J.K., Molldrem J.J., Alatrash G. PD-L1 expression in triple negative breast cancer. *Cancer immunology research*. 2014; 2: 361–370.

30. Denkert C., Liedtke C., Tutt A., von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies. *Lancet*. 2017; 389 (10087): 2430–2442. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32454-0.
31. Gobbi E., Ezzalfani M., Dieras V., Bachelot T., Brain E., Debled M., Jacot W., Mouret-Reynier M.A., Goncalves A., Dalenc F., Patsouris A., Ferrero J.M., Levy C., Lorgis V., Vanlemmens L., Lefeuvre-Plesse C., Mathoulin-Pelissier S., Petit T., Uwer L., Jouannaud C., Leheurteur M., Lacroix-Triki M., Cleaud A.L., Robain M., Courtinard C., Cailliot C., Perol D., Delalogue S. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *European journal of cancer*. 2018; 96: 17–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.015.
32. Irwin M.R., Cole S.W. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature Reviews Immunology*. 2011; 11: 625–632.
33. Howard-Anderson J., Ganz P.A., Bower J.E., Stanton A.L. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012; 104: 386–405.
34. Alexandra D. Crosswell, Kimberly G. Lockwood, Patricia A. Ganz, Bower J.E. Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 45: 58–66. DOI: 10.1016/j.psychneuen.2014.03.011.
35. Allison Soucise, Caila Vaughn, Cheryl L. Thompson. Sleep quality, duration, and breast cancer aggressiveness. *Breast cancer research and treatment*. 2017; 164 (1): 169–178. DOI: 10.1007/s10549-017-4245-1.
36. Otte J.L., Davis L., Carpenter J.S., Krier C., Skaar T.C., Rand K.L., Weaver M., Landis C., Chernyak Y., Manchanda S. Sleep disorders in breast cancer survivors. *Supportive care in cancer*. 2016; 24: 4197–4205. DOI: 10.1007/s00520-016-3247-6.
37. Otte J.L., Carpenter J.S., Russell K.M., Bigatti S., Champion V.L. Prevalence, severity, and correlates of sleep-wake disturbances in long-term breast cancer survivors. *Journal of pain and symptom management*. 2010; 39 (3): 535–547. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.07.004.
38. Borniger J.C. Central Regulation of Breast Cancer Growth and Metastasis. *Journal of cancer metastasis and treatment*. 2019; 5: 23. DOI: 10.20517/2394-4722.2018.107.
39. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Journal of cancer metastasis and treatment*. 2011; 144: 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
40. Palesh O.G., Roscoe J.A., Mustian K.M., Roth T., Savard J., Ancoli-Israel S., Heckler C., Purnell J.Q., Janelins M.C., Morrow G.R. Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28 (2): 292–298. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.5011.
41. Palesh O., Aldridge-Gerry A., Zeitzer J.M., Koopman C., Neri E., Giese-Davis J., Jo B., Kraemer H., Nouriani B., Spiegel D. Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep*. 2014; 37 (5): 837–842. DOI: 10.5665/sleep.3642.
42. Bower J.E., Ganz P.A., Irwin M.R., Kwan L., Breen E.C., Cole S.W. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29 (26): 3517–3522. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.1154.
43. Bower J.E., Lamkin D.M. Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications. *Brain, behavior, and immunity*. 2013; 30 Suppl. (0): 48–57. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.011.
44. Liu L., Mills P.J., Rissling M., Fiorentino L., Natarajan L., Dimsdale J.E., Sadler G.R., Parker B.A., Ancoli-Israel S. Fatigue and sleep quality are associated with changes in inflammatory markers in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Brain, behavior, and immunity*. 2012; 26 (5): 706–713. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.02.001.
45. Krueger J.M., Frank M.G., Wisor J.P., Roy S. Review Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Medicine Reviews*. 2016; 28: 46–54. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.08.005.
46. Schmidt E.M., Linz B., Diekelmann S., Besedovsky L., Lange T., Born J. Effects of an interleukin-1 receptor antagonist on human sleep, sleep-associated memory consolidation, and blood monocytes. *Brain, behavior, and immunity*. 2015; 47: 178–185. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.11.012.
47. Savard J., Ivers H., Villa J., Caplette-Gingras A., Morin C.M. Natural course of insomnia comorbid with cancer: an 18-month longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29 (26): 3580–3586. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.2247.

48. Scott J.M., Jones L.W., Hornsby W.E., Koelwyn G.J., Khouri M.G., Joy A.A., Douglas P.S., Lakoski S.G. Cancer therapy-induced autonomic dysfunction in early breast cancer: implications for aerobic exercise training. *International Journal of Cardiology*. 2014; 171 (2).
49. Udalov Yu.D., Belova L.A., Mashin V.V., Stepanyuchenko E.M., Danilova L.A., Ayzatullin I.F., Kuvaevskaya A.A. *Metodicheskie osnovy onkoreabilitatsii na baze FGBU FNKTS RiO FMBA Rossii*. Metodicheskie rekomendatsii [Methodological bases for oncological rehabilitation in Federal scientific clinical centre for medical radiology and oncology. Guidelines]. Moscow; 2021: 26–56 (in Russian).
50. Lakoski S.G., Jones L.W., Krone R.J., Stein P.K., Scott J.M. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *American heart journal*. 2015; 170: 231–241.
51. Niederer D., Vogt L., Thiel C., Schmidt K., Bernhörster M., Lungwitz A., Jäger E., Banzer W. Exercise effects on HRV in cancer patients. *International Journal of Sports Medicine*. 2013; 34: 68–73.
52. Hyeng-Cheol Shin, Jung-Ok Yang, Seung-Ryol Kim. Effects of circuit exercise on autonomic nerve system of survivors after surgery of breast cancer. *Journal of physical therapy science*. 2016; 28 (10): 2898–2903. DOI: 10.1589/jpts.28.2898.
53. Toohey K., Pumpa K., McKune A., Cooke J., Welvaert M., Northey J., Quinlan C., Semple S. The impact of high-intensity interval training exercise on breast cancer survivors: a pilot study to explore fitness, cardiac regulation and biomarkers of the stress systems. *BMC Cancer*. 2020; 20 (1): 787. DOI: 10.1186/s12885-020-07295-1.
54. Palesh O., Aldridge-Gerry A., Zeitzer J.M., Koopman C., Neri E., Giese-Davis J., Jo B., Kraemer H., Nouriani B., Spiegel D. Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep*. 2014; 37 (5): 837–842. DOI: 10.5665/sleep.3642.
55. Shu-Chuan Chen, Ming-Lee Yeh, Hsiu-Ju Chang, Mei-Feng Lin. Music, heart rate variability, and symptom clusters: a comparative study. *Supportive care in cancer*. 2020; 28 (1): 351–360. DOI: 10.1007/s00520-019-04817-x.
56. Tkachenko G.A., Vorotnikov I.K., Buydenok Yu. V. Rol' psikhoterapii v lechenii bol'nykh rakom molochnoy zhelezy [Psychotherapy in treatment of patients with breast cancer]. *Vestnik «RONTs im. N.N. Blokhina» RAMN*. 2010; 21 (3): 61–64 (in Russian).
57. Chih-Yuan Chuang, Wei-Ru Han, Pei-Chun Li, Mi-Yun Song, Shuenn-Tsong Young. Effect of long-term music therapy intervention on autonomic function in anthracycline-treated breast cancer patients. *Integrative cancer therapies*. 2011; 10 (4): 312–316. DOI: 10.1177/1534735411400311.
58. Tkachenko G.A., Safronova L.V. Ispol'zovanie simvol dramy v psikhoterapii onkologicheskikh bol'nykh [Symbol of drama in the psychotherapy of cancer patients]. *Sbornik konferentsiy NITs Sotsiosfera*. 2011; 18: 82–87 (in Russian).
59. Olsson Möller U., Beck I., Rydén L., Malmström M. A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment – a systematic review of systematic reviews. *BMC Cancer*. 2019; 19 (1): 472. DOI: 10.1186/s12885-019-5648-7.
60. Grant A. McCallum, Jay Shiralkar, Diana Suchiu, Gil Covarrubias, Jennifer S. Yu, Efstathios Karathanasis, Dominique M. Durand. Chronic neural activity recorded within breast tumors. *Scientific reports*. 2020; 10 (1): 14824. DOI: 10.1038/s41598-020-71670-y.

Received Jul 13, 2021; accepted October 08, 2021.

#### Information about the authors

**Udalov Yuriy Dmitrievich**, Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Director General, Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency. 433507, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5B; e-mail: udalov@Fvcmrmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>.

**Belova Lyudmila Anatol'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

**Mashin Viktor Vladimirovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: victor\_mashin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

**Danilova Lyudmila Alekseevna**, Candidate of Sciences (Medicine), Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency. 433507, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5B; e-mail: danilovala@fvcmrfmba.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8308-9837>.

**Kuvayskaya Anastasiya Andreevna**, Resident, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: anastasiya.9602@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2998-4344>.

#### **For citation**

Udalov Yu.D., Belova L.A., Mashin V.V., Danilova L.A., Kuvayskaya A.A. Porazhenie vegetativnoy nervnoy sistemy u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy [Autonomic nervous system dysfunction in breast cancer patients]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2021; 4: 73–88. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-73-88 (in Russian).



УДК 616.33-022.7:579

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-89-99

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ H. PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ: ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ

Е.М. Шульгина, Ж.Г. Симонова

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

*Цель исследования – изучить клинико-морфологические особенности H. pylori-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны в зависимости от возраста пациентов.*

*Материалы и методы.* В процессе проспективного клинического исследования были сформированы три группы пациентов разного возраста, имеющих H. pylori-ассоциированные заболевания гастродуоденальной зоны. Изучали клиническую картину, морфологические особенности гастродуоденальной зоны до и после эрадикационной терапии. Период наблюдения больных составил в среднем 172 дня. Всем пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с биопсией.

*Результаты.* У 100 % пациентов молодого возраста (I группа) установлены выраженные диспепсические расстройства. Диспепсический индекс соответствовал высокой степени тяжести. Для пациентов II и III групп при менее выраженной клинической картине морфологические изменения слизистой оболочки желудка оказались более существенными. В старшей группе (III группа) атрофические преобразования тела желудка выявлены у 30,5 % пациентов, привратника желудка – у 11 %, кишечная метаплазия – у 2,8 %. В отличие от пациентов молодого и среднего возраста, имеющих выраженный диспепсический синдром, для пациентов пожилого возраста характерна малосимптомная клиническая картина, которая сопровождалась морфологическими преобразованиями гастродуоденальной зоны с возможностью прогрессирования.

*Выводы.* Эффективная эрадикационная терапия способствует достижению клинико-эндоскопической и морфологической ремиссии состояния гастродуоденальной зоны и создает условия для предотвращения прогрессирования воспалительного каскада.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori, заболевания гастродуоденальной зоны, эрадикационная терапия, возрастные особенности.*

**Введение.** Изучение инфекции *Helicobacter pylori* и ассоциированных с ней заболеваний не теряет актуальности на современном этапе [1–3]. *H. pylori* занимает лидирующие позиции как возбудитель хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Доказана роль бактерии в патогенезе рака желудка и предшествующего атрофического гастрита [4–6]. При распространении процесса атрофии частота рака желудка и атрофического гастрита увеличивается с возрастом. Риск развития рака желудка при этом нарастает экспоненциально [7]. Канцеропревентивный эффект эрадикации инфекции *H. pylori* оказывается особо востребованным на стадии до развития атрофических преобразований в слизистой оболочке желудка [8].

Изучение механизмов прогрессирования морфологических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, исследование проблемы инфицирования и реинфицирования *H. pylori* представляют перспективное направление медицинской науки, определяя формирование персонализированного подхода к терапии пациентов разных возрастных групп.

**Цель исследования.** Изучить клинико-морфологические особенности *H. pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны в зависимости от возраста пациентов.

**Материалы и методы.** Открытое проспективное клиническое исследование проводилось в условиях амбулаторного приема на базе ЛПУ Кировской области. Критерии включения пациентов в исследование: 1) наличие за-

болеваний гастродуоденальной зоны, ассоциированных с *Helicobacter pylori*; 2) возраст от 18 до 74 лет; 3) информированное согласие пациента. Критерии исключения: 1) анемический синдром; 2) печеночная недостаточность, ХБП  $\geq 3$  ст.; 3) нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения; 4) ОИМ, ОНМК давностью менее 1 года; 5) сахарный диабет в стадии декомпенсации; 6) ХСН; 7) онкологические заболевания.

Для верификации заболеваний гастродуоденальной зоны выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Для гистологической оценки применялась классификация OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) [9]. Для диагностики *H. pylori* использовался биопсийный метод (быстрый уреазный тест), серологический метод (определение антител IgG к *H. pylori* в сыворотке крови), ПЦР; для контроля эффективности эрадикации – серологический метод определения антигена *H. pylori* в фекальных образцах. Оценка выраженности диспепсического синдрома осуществлялась при помощи предложенного нами диспепсического индекса (ДИ) [10, 11].

Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия согласно требованиям биомедицинской этики, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), и Приказу № 3909н Минздравсоцразвития России от 23 апреля 2012 г.

Анализ результатов исследования проводился с помощью прикладных программ Excel 2013 и Статистика 10 (StatSoft, США). Количественные данные, имеющие распределение, близкое к нормальному, представляли с помощью средней арифметической и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ); количественные данные, имеющие распределение, отличное от нормального, – в виде медианы (Me) и межквартильного размаха между 25-м и 75-м процентилем ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ). Для сравнения количественных признаков в трех группах применялся критерий Краскела – Уоллиса. Полученный фактический материал обрабатывался путем сравнения средних величин ( $M$ ) по  $t$ -кри-

терию Стьюдента и сравнения долей с помощью  $Z$ -критерия. Распределение в совокупности представлено 95 % доверительным интервалом (CI 95 %).

**Результаты.** В процессе исследования были сформированы три группы пациентов: I группа – в возрасте до 40 лет ( $n=33$ , средний возраст – 27,5 [19,4; 35] года); II группа – от 40 до 60 лет ( $n=58$ , средний возраст – 56 [52; 59,8] лет); III группа – от 60 до 74 лет ( $n=36$ , средний возраст – 66 [61,2; 70,6] лет) (табл. 1).

В I группе картину диспепсии представили следующие симптомы: боли в эпигастрии – у 33 (100 %) пациентов; тяжесть, дискомфорт в эпигастрии после еды – у 25 (75,6 %); тяжесть, дискомфорт в эпигастрии, не связанные с приемом пищи, – у 12 (36,4 %); жжение в эпигастрии – у 21 (63,6 %); изжога – у 33 (100 %); ночная изжога, отрыжка кислым – у 2 (6,1 %) пациентов. Диспепсический индекс у пациентов I группы составил 12,3 [11,1; 13,5] балла, что свидетельствует о высокой степени выраженности диспепсического синдрома. Среди пациентов II и III групп диспепсический синдром уже не имел такой выраженности.

Во II группе детализация клинической симптоматики выявила снижение аппетита, нарушение сна – у 48 (39,7 %), снижение работоспособности – у 39 (67,2 %) пациентов. Боли в эпигастрии имелись у 18 (31 %) пациентов; тяжесть, дискомфорт в эпигастрии после еды – у 32 (55,1 %); тяжесть, дискомфорт в эпигастрии, не связанные с приемом пищи, – у 28 (48,3 %); жжение в эпигастрии, изжога, отрыжка кислым – у 32 (55,1 %); ночная изжога – у 2 (3,4 %) пациентов. Диспепсический индекс оказался в рамках среднего уровня (10,9 [8,7; 13,1] балла).

В III группе отмечалось превалирование астенизации: снижение аппетита, нарушение сна – у 25 (69,4 %), снижение качества жизни – у 25 (69,4 %), снижение работоспособности, слабость и утомляемость – у 36 (100 %) пациентов. Присутствие синдрома диспепсии отметили лишь 11 (30,5 %) чел., при этом боли в эпигастриальной области – лишь 5 (13,8 %) пациентов. ДИ соответствовал легкой степени тяжести диспепсического синдрома (5,1 [3,9; 6,3] балла).

Таблица 1  
Table 1

**Клиническая характеристика пациентов  
с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями гастродуоденальной зоны  
Clinical characteristic of patients with *H. pylori*-associated gastroduodenal zone diseases**

Показатель Parameter	I группа Group 1 (n=33)	II группа Group 2 (n=58)	III группа Group 3 (n=36)	p
Мужчины, абс. (%) Men, abs. (%)	15 (45,4)	35 (60,3)	24 (66,5)	
Женщины, абс. (%) Women, abs. (%)	18 (54,6)	23 (39,7)	12 (33,5)	
Возраст, лет Age, years old (Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ])	27,5 [19,4; 35]	56 [52; 59,8]	66 [61,2; 70,6]	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup> (Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ])	20 [17; 22]	29 [21; 38]	30 [25; 36]	I-II: 0,00001 II-III: 0,1525 I-III: 0,00001
Избыточная масса тела, абс. (%) Excess body weight, abs. (%)	0 (0)	21 (36,2)	14 (38,9)	I-II: 0,00001 II-III: 0,3962 I-III: 0,00001
Ожирение 1 ст., абс. (%) Obesity, class 1, abs. (%)	0 (0)	8 (13,8)	7 (19,4)	I-II: 0,0127 II-III: 0,2335 I-III: 0,0038
Ожирение 2 ст., абс. (%) Obesity, class 2, abs. (%)	0 (0)	1 (1,7)	2 (5,6)	I-II: 0,2241 II-III: 0,1521 I-III: 0,0847
Артериальная гипертензия, абс. (%) Hypertension, abs. (%)	0 (0)	21 (36,2)	19 (52,8)	I-II: 0,00001 II-III: 0,0571 I-III: 0,00001
Курение, абс. (%) Smoking, abs. (%)	25 (75,7)	33 (56,9)	23 (63,9)	I-II: 0,0360 II-III: 0,2509 I-III: 0,1422
Гиперлипидемия, абс. (%) Hyperlipidemia, abs. (%)	0 (0)	31 (53,4)	26 (72,2)	I-II: 0,00001 II-III: 0,0351 I-III: 0,00001
Хронический гастрит, абс. (%) Chronic gastritis, abs. (%)	16 (48,5)	26 (41,3)	18 (44,5)	I-II: 0,3367 II-III: 0,4630 I-III: 0,3826
Язвенная болезнь желудка и (или) ДПК, абс. (%) Gastric ulcer and/or peptic ulcer, abs. (%)	17 (51,6)	29 (50)	18 (50)	I-II: 0,4447 II-III: 0,5000 I-III: 0,4500

**Примечание.** p – уровень статистической значимости различий.

**Note.** p – the level of statistical significance of differences.

Эндоскопическая картина гастродуоденальной зоны у пациентов I группы была представлена выраженными воспалительными изменениями слизистой оболочки (СО) тела и антрального отдела желудка, ДПК (2,75 [2,58; 2,92]; 2,81 [2,66; 2,96]; 22,85 [2,74; 2,96] балла соответственно). При этом эрозии антрального отдела желудка были обнаружены у 1 (3 %) пациента, язвенный дефект желудка – у 2 (6,1 %), язвенный дефект ДПК – у 15 (45,5 %). У всех 33 (100 %) чел. было выявлено воспаление СО луковицы ДПК, что свидетельствует о возможном негативном инфекционном воздействии *H. pylori*. Морфологические изменения СО желудка и ДПК имели как острый (лейкоцитарная инфильтрация), так и хронический (лимфогистиоцитарная инфильтрация) характер. Атрофических изменений СО желудка не выявлено ни у одного пациента.

Для эндоскопической картины больных II группы оказались характерны воспалительные изменения СО тела и антрального отдела желудка, ДПК, но менее выраженные, чем у пациентов I группы (соответственно 2,27 [2,16; 2,38] vs 2,75 [2,58; 2,92]; 2,50 [2,39; 2,61] vs 2,81 [2,66; 2,96]; 2,55 [2,45; 2,65] vs 2,85 [2,74; 2,96] балла,  $p=0,0001$ ). Эрозии антрального отдела желудка были обнаружены у 13 (22,4 %), язвенный дефект желудка –

у 5 (8,6 %), язвенный дефект ДПК – у 9 (17,2 %) пациентов.

В III группе эндоскопическая картина была представлена выраженным воспалением как тела, так и антрального отдела желудка. Повреждение СО желудка в виде эрозий антрального отдела было обнаружено у 17 (47,2 %) чел., язвенный дефект желудка – у 8 (22,2 %), язвенный дефект ДПК – у 5 (13,8 %) пациентов. Атрофические преобразования тела желудка установлены у 11 (30,5 %), привратника – у 6 (11 %) пациентов, кишечная метаплазия – у 1 (2,8 %) пациента.

Степень обсемененности *H. pylori* у больных рассматриваемых групп не зависела от поражения слизистой оболочки рассматриваемой зоны.

Период наблюдения за пациентами составил 172 [160; 182] дня. Всем больным была проведена эрадикационная терапия *H. pylori* по схеме первой линии (Клинические рекомендации РГА, 2018) длительностью 14 дней (дважды в день: ИПП 20 мг, кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1000 мг). Эффективность эрадикационной терапии оценивалась методом определения антигена *H. pylori* в кале и ПЦР-диагностикой. Мониторинг клинической картины продемонстрировал наиболее значимые изменения у пациентов молодого возраста (I группа) (табл. 2).

Таблица 2  
Table 2

**Динамика клинического статуса пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями гастродуоденальной зоны (до и после лечения), абс. (%)**

**Dynamics of clinical status of patients with *H. pylori*-associated gastroduodenal zone diseases (before and after treatment), abs. (%)**

Показатель Parameter	I группа Group 1 (n=33)		II группа Group 2 (n=58)		III группа Group 3 (n=36)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Боли в эпигастрии Epigastric pain	33 (100)	1 (3)	18 (31)	3 (5,2)	5 (13,8)	1 (2,8)
	p=0,0001		p=0,01		p=0,04	

Показатель Parameter	I группа Group 1 (n=33)		II группа Group 2 (n=58)		III группа Group 3 (n=36)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Тяжесть, дискомфорт в эпигастрии после еды Heaviness, discomfort in epigastria after eating	25 (75,6)	7 (21,2)	32 (55,1)	10 (17,2)	11 (30,5)	2 (5,6)
	p=0,0001		p=0,0001		p=0,04	
Тяжесть, дискомфорт в эпигастрии без связи с едой Heaviness, discomfort in epigastria regardless to food intake	12 (36,4)	3 (9,1)	28 (48,3)	3 (5,2)	16 (16,7)	1 (2,8)
	p=0,0001		p=0,0001		p=0,001	
Жжение в эпигастрии Epigastric burning	21 (63,6)	7 (21,2)	32 (55,1)	10 (17,2)	11 (30,5)	2 (5,6)
	p=0,0001		p=0,0001		p=0,04	
Изжога Pyrosis	33 (100)	2 (6,1)	32 (55,1)	3 (5,2)	11 (30,5)	1 (2,8)
	p=0,0001		p=0,0001		p=0,01	
Нарушение сна Insomnia	4 (12,1)	0	48 (39,7)	5 (8,6)	25 (69,4)	9 (25)
	p=0,0001		p=0,0001		p=0,09	
Нарушение работоспособности Performance impairment	2 (6,1)	0	34 (58,6)	5 (8,6)	36 (100)	9 (25)
	p=0,0001		p=0,0001		p=0,001	

**Примечание.** p – уровень статистической значимости различий в группах до и после лечения.

**Note.** p – the level of statistical significance of differences in groups before and after treatment.

Так, в I группе произошло снижение частоты эпигастральных болей (100 vs 3 %, p=0,0001), тяжести и дискомфорта после еды (75,6 vs 21,2 %, p=0,0001), тяжести, дискомфорта в эпигастрии, не связанных с приемом пищи (36,4 vs 9,1 %, p=0,0001), жжения в эпигастрии (63,6 vs 21,2 %, p=0,0001), изжоги (100 vs 6,1 %, p=0,0001) (табл. 2). Таким образом, эрадикационная терапия способствовала

улучшению эндоскопических и морфологических характеристик гастродуоденальной зоны, а также самочувствия пациентов.

Во II и III группах динамика клинической характеристики была менее выраженной. Во II группе снизилась частота болей в эпигастрии (31 vs 5,2 %, p=0,01), тяжести и дискомфорта после еды (55,1 vs 17,2 %, p=0,0001), жжения в эпигастрии, изжоги (55,1 vs 17,2 %, p=0,0001).

$p=0,0001$ ). С учетом изначально малосимптомной и стертой клиники у пациентов старшей возрастной группы динамика клинической картины оказалась малоубедительной. При этом па-

циенты указывали на улучшение работоспособности (100 vs 25 %,  $p=0,001$ ) (табл. 2). Наибольшая динамика диспепсического индекса была отмечена у больных I и II групп (рис. 1).

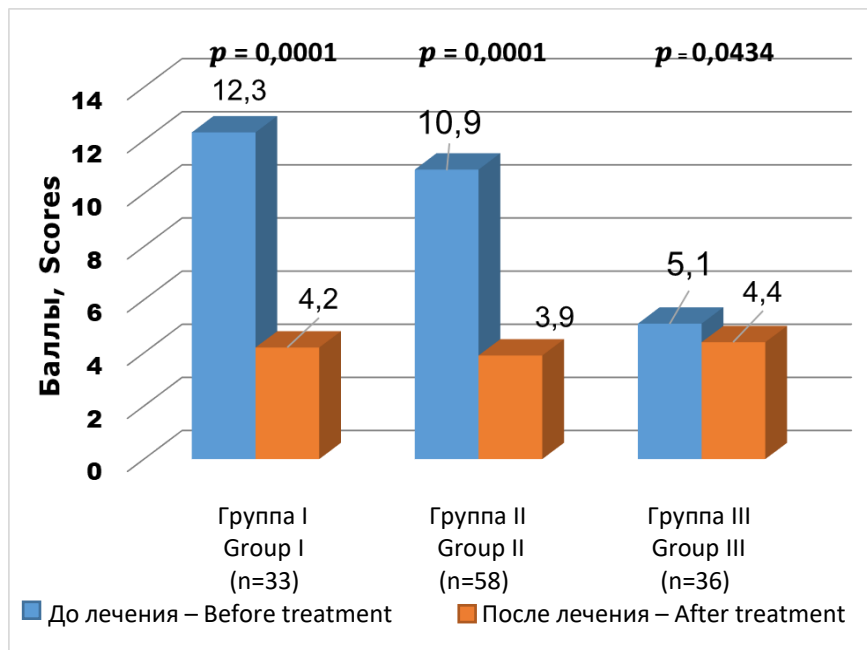


Рис. 1. Динамика диспепсического индекса у пациентов I, II и III групп в процессе исследования (до и после лечения)

Fig 1. Dyspeptic index monitoring in patients (Groups 1, 2 and 3) in the course of study (before and after treatment)

В I группе пациентов после проведенной эрадикационной терапии отмечены отсутствие эрозий и язвенных дефектов гастродуоденальной зоны и положительная динамика морфологических изменений. В теле и антральном отделе желудка выявлено снижение степени воспалительных изменений острого характера (лейкоцитарная инфильтрация) (2,8 [2,63; 2,97] vs 0,8 [0,64; 0,96] балла,  $p=0,00041$ ; 2,84 [2,74; 2,94] vs 0,90 [0,75; 1,05] балла,  $p=0,0005$  соответственно) и хронических воспалительных изменений (лимфоцитарная инфильтрация) (2,33 [2,20; 2,46] vs 0,5 [0,39; 0,61] балла,  $p=0,00074$ ; 2,90 [2,85; 2,95] vs 0,56 [0,45; 0,67] балла,  $p=0,0008$ ) (табл. 3).

По результатам эндоскопического исследования во II группе после лечения не выявлено эрозивных и язвенных дефектов гастродуоденальной зоны. Положительный характер изменений отмечен и в отношении морфологической характеристики. В теле и антральном отделе желудка установлена меньшая выра-

женность воспалительных изменений острого характера (2,57 [2,37; 2,77] vs 0,77 [0,37; 1,17] балла,  $p=0,0003$ ; 2,79 [2,62; 2,96] vs 0,75 [0,59; 0,91] балла,  $p=0,0007$ ) и хронических воспалительных изменений (2,88 [2,81; 2,95] vs 0,9 [0,55; 1,25] балла,  $p=0,0001$ ; 2,75 [2,62; 2,88] vs 0,8 [0,65; 0,95] балла,  $p=0,0001$ ) (табл. 3).

В III группе также отмечена позитивная динамика эндоскопической картины: отсутствие язвенных дефектов и снижение частоты эрозий (47,2 vs 2,8 %,  $p=0,00001$ ). Морфологические изменения в теле и антральном отделе желудка проявились в снижении степени воспалительных изменений острого (2,64 [2,52; 2,76] vs 0,95 [0,84; 1,06] балла,  $p=0,0002$ ; 2,76 [2,61; 2,91] vs 0,95 [0,81; 1,09] балла,  $p=0,0005$ ) и хронического характера (2,79 [2,69; 2,89] vs 0,7 [0,55; 0,85] балла,  $p=0,0001$ ; 2,85 [2,74; 2,96] vs 0,5 [0,34; 0,66] балла,  $p=0,0001$ ). За наблюдаемый период прогрессирования атрофических и метапластических изменений СО желудка не установлено (табл. 3).

Таблица 3  
Table 3

Динамика морфологического статуса гастродуоденальной зоны у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями (до и после лечения) (Me [Q1; Q3]), баллов

Dynamics of gastroduodenal zone morphological status in patients with *H. pylori*-associated diseases (before and after treatment) (Me [Q1; Q3]), scores

Показатель Parameter	I группа Group 1 (n=33)		II группа Group 2 (n=58)		III группа Group 3 (n=36)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Тело желудка, лейкоцитарная инфильтрация Gastric corpus, leukocytic infiltration	2,8 [2,63; 2,97]	0,8 [0,64; 0,96]	2,57 [2,37; 2,77]	0,77 [0,37; 1,17]	2,64 [2,52; 2,76]	0,95 [0,84; 1,06]
	p=0,00041		p=0,0003		p=0,0002	
Тело желудка, лимфогистиоцитарная инфильтрация Gastric corpus, lymphohysteocytic infiltration	2,33 [2,20; 2,46]	0,5 [0,39; 0,61]	2,88 [2,81; 2,95]	0,9 [0,55; 1,25]	2,79 [2,69; 2,89]	0,7 [0,55; 0,85]
	p=0,00074		p=0,0001		p=0,0001	
Антральный отдел желудка, лейкоцитарная инфильтрация Antrum, leukocytic infiltration	2,84 [2,74; 2,94]	0,9 [0,75; 1,05]	2,79 [2,62; 2,96]	0,75 [0,59; 0,91]	2,76 [2,61; 2,91]	0,95 [0,81; 1,09]
	p=0,0005		p=0,0007		p=0,0005	
Антральный отдел желудка, лимфогистиоцитарная инфильтрация Antrum, lymphohysteocytic infiltration	2,9 [2,85; 2,95]	0,56 [0,45; 0,67]	2,75 [2,62; 0,88]	0,8 [0,65; 0,95]	2,85 [2,74; 2,96]	0,5 [0,34; 0,66]
	p=0,0008		p=0,0001		p=0,0001	
ДПК, лимфогистиоцитарная инфильтрация Duodenum, lymphohysteocytic infiltration	2,86 [2,75; 2,97]	0,7 [0,55; 0,85]	2,7 [2,56; 2,84]	0,9 [0,65; 1,15]	2,77 [2,69; 2,85]	0,85 [0,72; 0,98]
	p=0,00001		p=0,00001		p=0,00001	

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

**Note.** p – the level of statistical significance between groups before and after treatment.

Эффективность проведенной эрадикации составила 89,3 %. При этом уровень комплаентности пациентов оказался равным 97,6 %.

**Обсуждение.** Инфекция *H. pylori* расценивается как медленно текущая, что прежде всего обусловлено высокой степенью адаптации и длительным персистированием бактерии в организме человека. Известная роль бактерии как предиктора системного воспаления и канцерогенеза диктует необходимость более глубокого изучения клинкоморфологических особенностей *H. pylori*-ассоциированных заболеваний в ракурсе возрастных аспектов.

В нашем исследовании диспепсические расстройства были выражены лишь у 30,5 % пациентов старшей возрастной группы (III группа). При этом величина диспепсического индекса у них была наименьшей. Малосимптомная, стертая клиническая картина подчеркивает важность своевременной диагностики поражения гастродуоденальной зоны, в т.ч. атрофической пролиферации СО желудка. Полученные нами результаты морфологического исследования продемонстрировали наличие атрофических изменений СО желудка у 41,5 %, кишечной метаплазии – у 2,8 % пациентов старше 60 лет.

Необходимо указать, что атрофический гастрит, являясь бессимптомно протекающим заболеванием, зачастую остается своевременно не распознанным. В крупномасштабном исследовании по доказательству наличия связи между атрофическим гастритом и раком желудка приняли участие 4655 здоровых лиц, период наблюдения за которыми составил 16 лет. Пациентам определяли пепсиногены и

антитела к *H. pylori* в сыворотке крови. Авторами установлена последовательность в развитии рака желудка: гастрит – атрофия – метаплазия – рак [12]. Сохраняя свои позиции как канцероген I типа, инфекция *H. pylori* актуализирует онконастороженность по отношению к пациентам, особенно пожилого возраста, с заболеваниями гастродуоденальной зоны [13, 14]. При достижении высокой комплаентности пациентов нам удалось добиться 89,3 % эффективности эрадикационной терапии, что важно в плане дальнейшей профилактической работы. Опубликованные данные исследования пациентов с эндоскопической резекцией рака желудка ранней стадии, которым выполняли эрадикацию бактерии с последующим мониторингом в разные промежутки времени, показали неоспоримую значимость эрадикационной терапии [15].

#### **Выводы:**

1. В отличие от пациентов молодого и среднего возраста с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями гастродуоденальной зоны, имеющих выраженный диспепсический синдром, для пациентов пожилого возраста характерна малосимптомная клиническая картина, которая сопровождается морфологическими преобразованиями гастродуоденальной зоны с возможностью прогрессирования.

2. Эрадикационная терапия у пациентов всех возрастных групп способствует достижению клинко-эндоскопической и морфологической ремиссии состояния гастродуоденальной зоны. Эффективность эрадикации *H. pylori* при 14-дневной схеме в 89,3 % случаев создает условия для предотвращения прогрессирования воспалительного каскада.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Литература**

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материалам Киотского консенсуса, 2015). Фарматека. 2016; 6: 24–33.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (4): 4–21. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21.



3. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 2: 3–21.
4. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. Am. J. Surg. Pathol. 1995; 19: 37–43.
5. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка. Терапевтический архив. 2017; 4: 101–109. DOI: 10.17116/terarkh2017894101-109.
6. Bray F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018; 6: 394–424.
7. Morgan D.R., Crowe S.E. Helicobacter pylori infection. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Philadelphia; 2015: 856–884.
8. Chen H.N., Wang Z., Li X., Zhou Z.G. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. Gastric. Cancer. 2016; 19 (1): 166–175.
9. Rugge M., Fassan M., Pizzi M., Farinati F., Stumolo G.C., Plebani M., Gracham D.Y. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. World J. Gastroenterol. 2011; 17 (41): 4596–4601.
10. Симонова Ж.Г., Приходько М.Н., Шульгина Е.М. Хронический гастрит и пожилой возраст: есть ли проблема? Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 30–39. DOI: 10.34014/2227-18482020-4-30-39.
11. Филатов М.А., Симонова Ж.Г. Синдром диспепсии у больных стабильной стенокардией. Вятский медицинский вестник. 2020; 3 (67): 45–50.
12. Yoshida T. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. Int. J. Cancer. 2014; 134 (6): 1445–1457.
13. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция Helicobacter pylori. Москва: ГЭОТАР – Медиа; 2016.
14. Correa P. Gastric cancer: overview. Gastroenterol. Clin. North Am. 2013; 42 (2): 211–217.
15. Fukase K., Kato M., Kikuchi S., Inoue R., Uemura N., Okamoto S.H. Japan Gast Study Group Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. Lancet. 2008; 372: 392–397.

Поступила в редакцию 06.09.2021; принята 26.10.2021.

#### Авторский коллектив

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

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

#### Образец цитирования

Шульгина Е.М., Симонова Ж.Г. Клинико-морфологические особенности *H. pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны: возрастные аспекты. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 89–99. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-89-99.

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF H. PYLORI-ASSOCIATED GASTRODUODENAL ZONE DISEASES: AGE-RELATED ASPECTS

E.M. Shul'gina, Zh.G. Simonova

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

*The aim of the paper is to study the clinical and morphological characteristics of H. pylori-associated gastroduodenal zone diseases, depending on patients' age.*

*Materials and Methods. Three groups of patients of various ages with H. pylori-associated gastroduodenal zone diseases were formed in the course of a prospective clinical study. We studied the clinical picture, and morphological characteristics of the gastroduodenal zone before and after eradication therapy. Average length of the observation period was 172 days. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with biopsy.*

*Results. Severe dyspeptic disorders were diagnosed in all young patients belonging to group 1 (100 %). The dyspeptic index corresponded to a high degree of severity. Morphological changes in the gastric mucosa were more significant in patients with a less pronounced clinical picture (Groups 2 and 3). In group 3, atrophic transformations of the gastric corpus were found in 30.5 %, atrophic transformations of the pylorus – in 11 %, and intestinal metaplasia – in 2.8 % of patients. Unlike young and middle-aged patients with pronounced dyspeptic syndrome, elderly patients were characterized by a low-symptom clinical picture, which was accompanied by morphological gastroduodenal zone transformations with the possible progression.*

*Conclusions. Effective eradication therapy contributes to clinical, endoscopic and morphological remission of the gastroduodenal zone and prevents the progression of the inflammatory cascade.*

**Key words:** *Helicobacter pylori, gastroduodenal diseases, eradication therapy, age characteristics.*

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

### References

1. Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. Evolyutsiya predstavleniy o definitsii, klassifikatsii, diagnostike i lechenii gastrita, assotsirovannogo s infektsiey *Helicobacter pylori* (po materialam Kiotskogo konsensusa, 2015) [Evolution of ideas on the definition, classification, diagnosis and treatment of gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection (based on the Kyoto Consensus, 2015)]. *Farmateka*. 2016; 6: 24–33 (in Russian).
2. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A. Lechenie infektsii *Helicobacter pylori*: meynstrim i novatsii (obzor literatury i rezolyutsiya Ekspertnogo soveta Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii 19 maya 2017 g.) [Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Mainstream and innovations (literature review and resolution of the Expert Council of the Russian Gastroenterological Association, May 19, 2017)]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017; 27 (4): 4–21. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21 (in Russian).
3. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R. VI Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimykh i assotsirovannykh s *Helicobacter pylori* zabollevaniy (VI Moskovskie soglasheniya) [National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases (6<sup>th</sup> Moscow agreements)]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 2: 3–21 (in Russian).
4. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19: 37–43.
5. Maev I.V., Kazyulin A.N. Novye vozmozhnosti profilaktiki raka zheludka [New possibilities for stomach cancer prevention]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 4: 101–109. DOI: 10.17116/terarkh2017894101-109 (in Russian).
6. Bray F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 6: 394–424.
7. Morgan D.R., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia; 2015: 856–884.

8. Chen H.N., Wang Z., Li X., Zhou Z.G. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric. Cancer*. 2016; 19 (1): 166–175.
9. Rugge M., Fassan M., Pizzi M., Farinati F., Stumiolo G.C., Plebani M., Gracham D.Y. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J. Gastroenterol*. 2011; 17 (41): 4596–4601.
10. Simonova Zh.G., Prikhod'ko M.N., Shul'gina E.M. Khronicheskiy gastrit i pozhiloy vozrast: est' li problema? [Chronic gastritis and old age: a problem or not?]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 4: 3–39. DOI: 10.34014/2227-18482020-4-30-39 (in Russian).
11. Filatov M.A., Simonova Zh.G. Sindrom dispepsii u bol'nykh stabil'noy stenokardiey [Dyspepsia syndrome in patients with stable angina pectoris]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2020; 3 (67): 45–50.
12. Yoshida T. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. *Int. J. Cancer*. 2014; 134 (6): 1445–1457.
13. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. *Infektsiya Helicobacter pylori* [Helicobacter pylori infection]. Moscow: GEOTAR – Media; 2016 (in Russian).
14. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2013; 42 (2): 211–217.
15. Fukase K., Kato M., Kikuchi S., Inoue R., Uemura N., Okamoto S.H. Japan Gast Study Group Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 392–397.

*Received September 06, 2021; accepted October 26, 2021.*

#### Information about the authors

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

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

#### For citation

Shul'gina E.M., Simonova Zh.G. Kliniko-morfologicheskie osobennosti H. pylori-assotsirovannykh zabolevaniy gastroduodenal'noy zony: vozrastnye aspekty [Clinical and morphological characteristics of H. pylori-associated gastroduodenal zone diseases: Age-related aspects]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 4: 89–99. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-89-99 (in Russian).

УДК 611.068. 616.995

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-100-112

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СУПЕРИНВАЗИОННОМ ОПИСТОРХОЗЕ

Р.М. Урузбаев<sup>1,2</sup>, Е.Д. Хадиева<sup>3,4</sup>, Н.В. Жарков<sup>5</sup>,  
Ю.Ю. Копылова<sup>6</sup>, Л.В. Вихарева<sup>1</sup>, В.Г. Бычков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Тюмень, Россия;

<sup>2</sup> ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень, Россия;

<sup>3</sup> БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,  
г. Ханты-Мансийск, Россия;

<sup>4</sup> БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница»,  
г. Ханты-Мансийск, Россия;

<sup>5</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения  
города Москвы», г. Москва, Россия;

<sup>6</sup> БУЗ Омской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Омск, Россия

*Суперинвазионный описторхоз – заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются многие системы организма. Паразит вследствие своих уникальных свойств изменяет многочисленные гены, дает начало пролиферативным процессам. Происходит инициация стволовых клеток с последующей дифференцировкой их по линиям различных дифферонов. Печень и поджелудочная железа являются эконизмами, где длительное время вегетируют паразиты, однако сведений о динамике пролиферативных изменений в железе с рассмотрением различных гистогенетических путей в литературе не представлено.*

*Цель работы. Выявить пролиферативную активность стволовых клеток поджелудочной железы при суперинвазионном описторхозе и их дифференцировку.*

*Материалы и методы. Фрагменты ткани поджелудочной железы были отобраны для изучения в патологоанатомических отделениях медицинских учреждений, расположенных на территории гиперэндемического очага (Тюменская, Омская области, Ханты-Мансийский автономный округ). Сформированы следующие группы: 1 группа – лица, в анамнезе которых имелся суперинвазионный описторхоз с длительностью инвазии более 10 лет (n=70); 2 группа – лица без инвазии, умершие от случайных причин (n=10). Материал подвергался рутинному гистологическому исследованию, использовались гистохимические и иммуногистохимические методы окрашивания, проводился статистический анализ.*

*Результаты. Обнаружены выраженные пролиферативные реакции в эпителиальном пласте протоковой системы, секреторном отделе поджелудочной железы и изменения структуры эндокринного аппарата. Выявлены гистологические типы эндокринных образований поджелудочной железы: островки Лангерганса обычного строения, гиперплазированные и новообразованные островки. Отличие последних от предсуществующих форм состояло в беспорядочном расположении, неопределенной форме, существенно более крупных размерах, отсутствии или наличии формирующейся капсулы. Новообразованные островки содержали аналогичные клетки, обладающие идентичными свойствами предсуществующих эндокриноцитов.*

*Выводы. При воздействии секрета Opisthorchis felinus происходит инициация и дифференцировка стволовых клеток поджелудочной железы с формированием новообразованных скоплений эндокринных клеток со свойствами предсуществующего эндокринного аппарата и секреторных клеток с экзокринными свойствами.*

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, описторхоз, секретом, суперинвазия, стволовые клетки, дифференцировка.

**Введение.** Описторхоз человека – паразитарное заболевание, инициируемое трематодой *Opisthorchis felinus* (Rivolta, 1884) и являющееся социально значимой проблемой в

Российской Федерации и других странах. Суперинвазионный описторхоз (СО) является заболеванием, затрагивающим многие системы организма, что приводит к снижению актив-

ности и потенциала жизни пациентов [1]. На территории России располагается наиболее обширный и мощный очаг описторхоза – Обь-Иртышский бассейн, охватывающий несколько субъектов РФ и северные области Республики Казахстан [2, 3].

Описторхисы имеют уникальные свойства, запускающие продуктивные процессы вследствие мутации пролиферативных генов [4, 5]. Установлено, что регенерация печени после частичной резекции на фоне суперинвазионного описторхоза происходит за счет интенсивной пролиферации стволовых клеток вследствие их дифференцировки в клетки паренхимы и стромы. При СО происходит инициация стволовых клеток печени с последующей их дифференцировкой [6–10].

Печень и поджелудочная железа являются эконизмами, где длительное время вегетируют паразиты. В поджелудочной железе при суперинвазионном описторхозе их обнаруживают в 30,2–37,4 % случаев. Описторхисы в условиях дуоденальной гипертензии проникают в протоковую систему поджелудочной железы, что приводит к изменению структуры органа [11, 12].

При исследовании поджелудочной железы при суперинвазионной форме описторхоза выявляются индуративные изменения головки и тела органа [13]. Однако сведений о динамике пролиферативных изменений в железе с рассмотрением различных гистогенетических путей в литературе не представлено.

**Цель исследования.** Определить дифференцировку региональных стволовых клеток поджелудочной железы, их пролиферативные процессы в условиях суперинвазионного описторхоза.

**Материалы и методы.** Для изучения в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и с разрешения локального этического комитета Тюменского государственного медицинского университета (протокол № 98 от 26.02.2021) были отобраны фрагменты ткани поджелудочной железы в патологоанатомических отделениях медицинских учреждений, расположенных на территории гиперэндемического очага описторхоза (Тюменская, Омская области, Хан-

ты-Мансийский автономный округ). Образцы ткани железы отбирались из всех отделов органа.

Были сформированы следующие группы: I группа – лица, имевшие в анамнезе суперинвазионный описторхоз с длительностью инвазии более 10 лет (n=70); II группа (контрольная) – лица без инвазии, умершие от случайных причин (n=10). Группу лиц с СО составляли 44 мужчины и 26 женщин (соотношение 1,7/1) в возрасте от 38 до 89 лет. Контрольную группу – 5 мужчины и 5 женщин в возрасте от 42 до 82 лет.

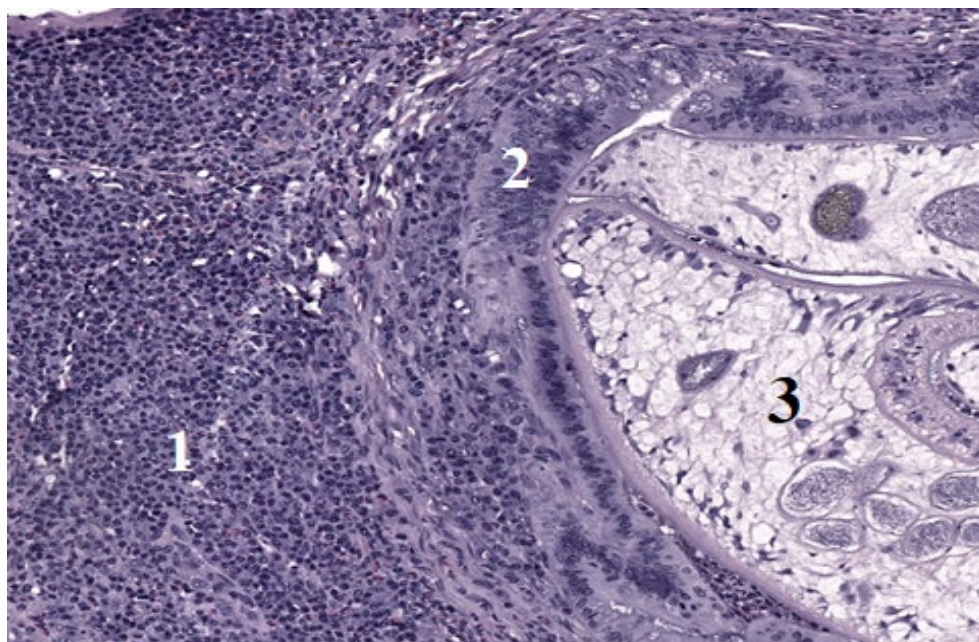
После стандартных гистологических манипуляций срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизону. С использованием программы Image Tool for Windows V. 2.04 определяли индекс площади фиброза – отношение площади фиброза (мкм<sup>2</sup>) к площади препарата (без учета площади просвета сосудов и протоков). Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием маркеров инсулина (клон K36aC10), Chromogranin A (клон PHE5), CK7 (клон BA4, DakoCytomation), CK18 (клон DC-10) и CK19 (клон 34betaE12), CD34 (клон QBEnd/10), CD31 (клон JC70), CD117 (клон YR145) и Ki-67 (клон MIB-1, Agilent/Dako, RTU). Иммуногистохимические реакции осуществляли в иммуностейнере Autostainer 480S (Thermo Fisher Scientific, США). Время инкубации составляло 30 мин. Изучение стеклопрепаратов проводили на микроскопе AxioLab.A1 (Carl Zeiss Microscopy, Германия) с дальнейшей морфометрической оценкой количественных параметров островкового аппарата. На срезах, окрашенных иммуногистохимическими методами, на условной единице площади проводили подсчет клеток, в которых выявлялась экспрессия соответствующих белков. Подсчет иммунопозитивных клеток производили в 20 полях зрения каждого образца при увеличении 400 крат.

Статистическую обработку материала и расчет показателей проводили с использованием статистического пакета программ Statistica для Windows v.10 и SPSS v.21, определяли среднее арифметическое и ошибку среднего арифметического ( $M \pm m$ ). Достоверность различий сравниваемых средних величин уста-

навливали на основании критерия Стьюдента для заданного порога вероятности безошибочных прогнозов. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами при уровне доверительной вероятности 95 % и выше. При  $p < 0,05$  считали, что ряды совпадают на 95 % уровне доверительной вероятности. При расчетах учитывали, что распределение исследуемых признаков было близким к нормальному.

**Результаты и обсуждение.** Описторхисы в головке поджелудочной железы встреча-

лись в 32,5 % случаев. Вследствие рефлюкса содержимого 12-перстной кишки личинки паразитов в условиях дуоденальной гипертензии проникали в протоковую систему (рис. 1) и увеличивали этот показатель до 48,1 %, здесь отмечалась картина индуративного панкреатита с обширными разрастаниями собственно соединительной ткани. Выявлялись немногочисленные островки Лангерганса, диффузный и периканаликулярный фиброзы.

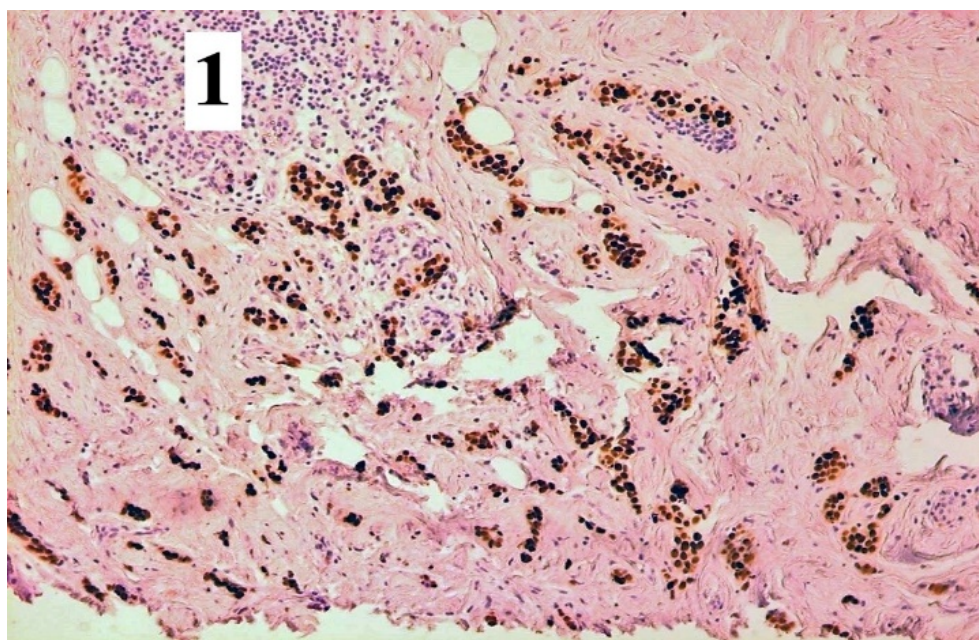


**Рис. 1.** Суперинвазивный описторхоз головки поджелудочной железы: 1 – прогениторные клетки, 2 – эпителий протока, 3 – *Opisthorchis felineus*. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 200$

**Fig. 1.** Superinvasive opisthorchiasis of the pancreatic head. Stained with hematoxylin and eosin. 1 – progenitor cells, 2 – duct epithelium, 3 – *Opisthorchis felineus*. Magnification  $\times 200$

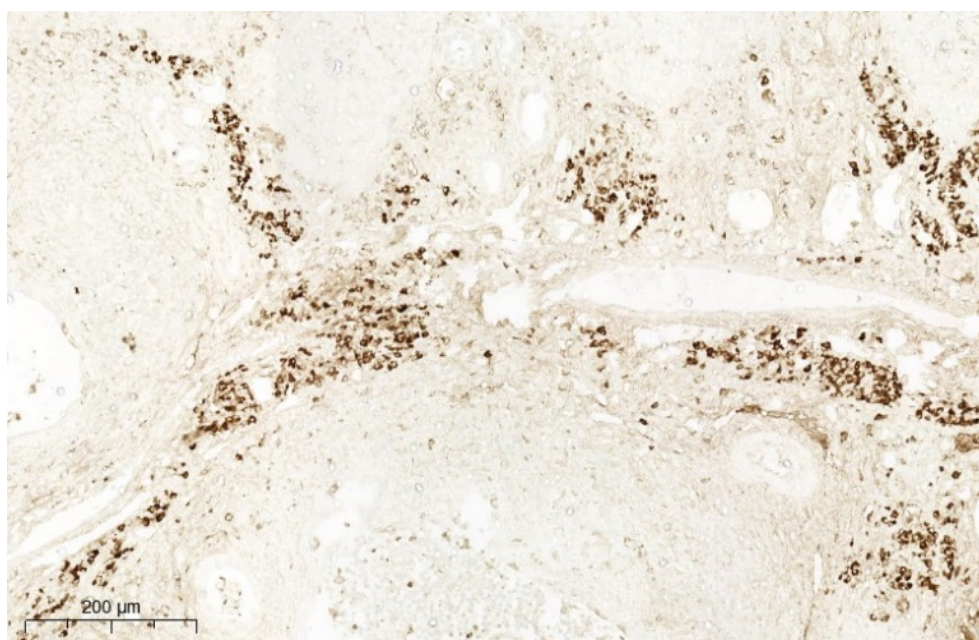
В теле поджелудочной железы пролиферативная активность в единичных скоплениях клеток составляла 14,0 %, однако основную территорию занимала соединительная ткань, индекс площади фиброза достигал  $0,88 \pm 0,24$ . Склеротические изменения занимали большие поля, среди которых можно было наблюдать скопление эндокринных клеток и мелких трубчатых структур (рис. 2). В протоках обнаруживались паразиты, каналикулоэктазы и скопления прогениторных клеток (рис. 2).

Наименее измененной частью поджелудочной железы при СО являлась хвостовая часть, индекс площади фиброза достигал  $0,14 \pm 0,02$ . В пролиферативный процесс активно вовлекались стволовые прогениторные клетки экзокринного дифферона, о чем свидетельствовала экспрессия цитокератинов 7, 18, 19, кроме этого, отмечалась экспрессия маркера Oct-4 (рис. 3). Пролиферативная активность выстилки протоков составляла 12,0 %.



**Рис. 2.** Цитоплазматическая экспрессия маркера Cytokeratin 7 в новообразованных протоках поджелудочной железы: 1 – новообразованный островок. Иммуногистохимическая реакция с Cytokeratin 7. Ув.  $\times 200$ .

**Fig. 2.** Cytoplasmic expression of Cytokeratin 7 marker in the newly formed pancreatic ducts. Immunohistochemical reaction with Cytokeratin 7. 1 – newly formed islet. Magnification  $\times 200$



**Рис. 3.** Экспрессия маркера Oct-4 в протоковых структурах хвоста поджелудочной железы. Иммуногистохимическая реакция с Oct-4. Ув.  $\times 200$

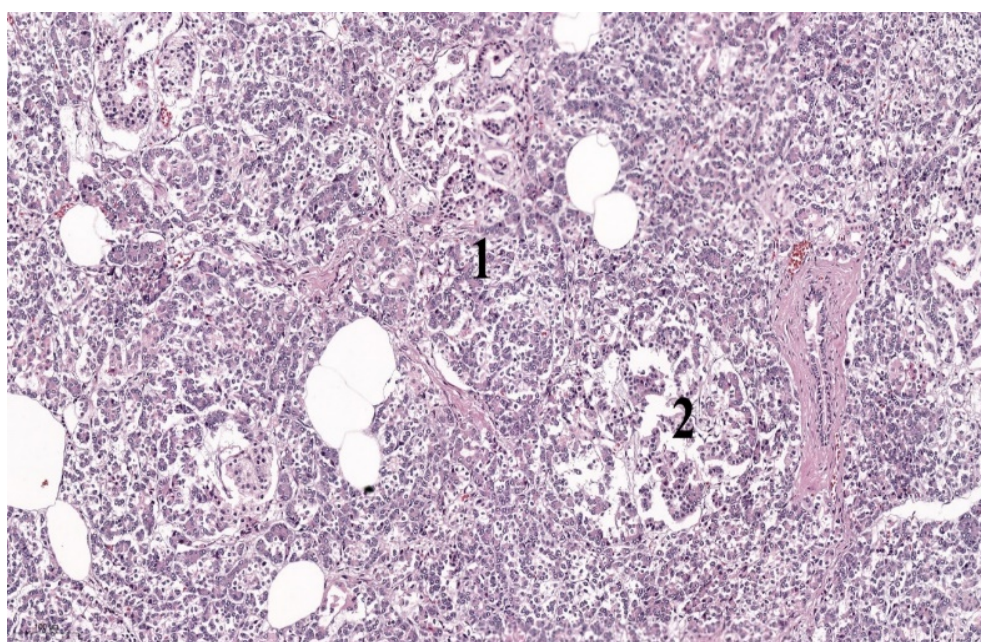
**Fig. 3.** Expression of Oct-4 in the duct structures of the tail of the pancreas. Immunohistochemical reaction with Oct-4. Magnification  $\times 200$

Гистохимическое исследование в островках Лангерганса (ОЛ) позволило идентифицировать эндокриноциты,  $\beta$ -клетки занимали центральное положение и были окружены  $\alpha$ -клетками. Площадь ОЛ в контрольной группе составляла  $124,72 \pm 12,87$  мкм<sup>2</sup>, они были распределены равномерно и достигали плотности  $5,17 \pm 1,08$  в 10 полях зрения.

Эндокриноцитарный индекс, т.е. отношение плотности  $\alpha$ -клеток к плотности  $\beta$ -клеток, составлял  $0,25 \pm 0,04$ , что соответствовало па-

раметрам контрольной группы и данным других авторов [14].

В первой группе постоянно встречались гиперплазированные островки Лангерганса (ГОЛ), которые имели округлую форму и были увеличены в размерах: площадь этих образований составляла  $362,14 \pm 28,74$  мкм<sup>2</sup>, что достоверно выше в сравнении с обычными островками Лангерганса ( $p < 0,05$ ). ГОЛ были расположены достаточно равномерно и имели плотность  $3,21 \pm 2,01$  в 10 полях зрения (рис. 4).



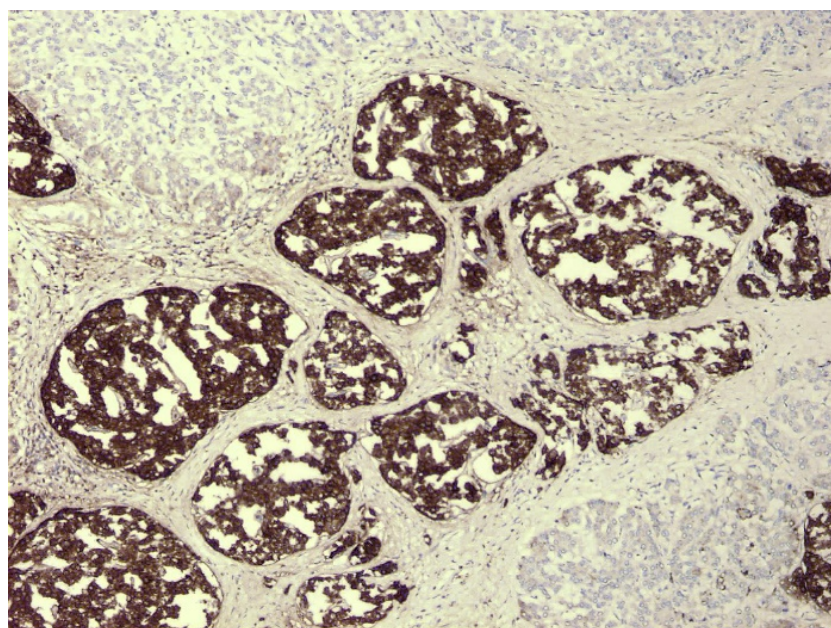
**Рис. 4.** Гиперплазированный (1) и новообразованный (2) островки при суперинвазионном описторхозе. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 200$

**Fig. 4.** Hyperplastic (1) and newly formed (2) islets in super-invasive opisthorchiasis. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification  $\times 200$

Важно отметить, что обычные и гиперплазированные ОЛ окружены сформированной капсулой, которая при окраске по Ван Гизону имела ярко-красный цвет, что свидетельствовало о зрелости данной структуры. В этих островках определялась экспрессия хромогранина А (рис. 5), т.е. клетки данных структур являлись представителями эндокринного дифферона, а также наблюдалась экспрессия глюкагона, но в большей степени инсулина ( $p \leq 0,05$ );  $\alpha$ -клетки (глюкагонсодержащие) об-

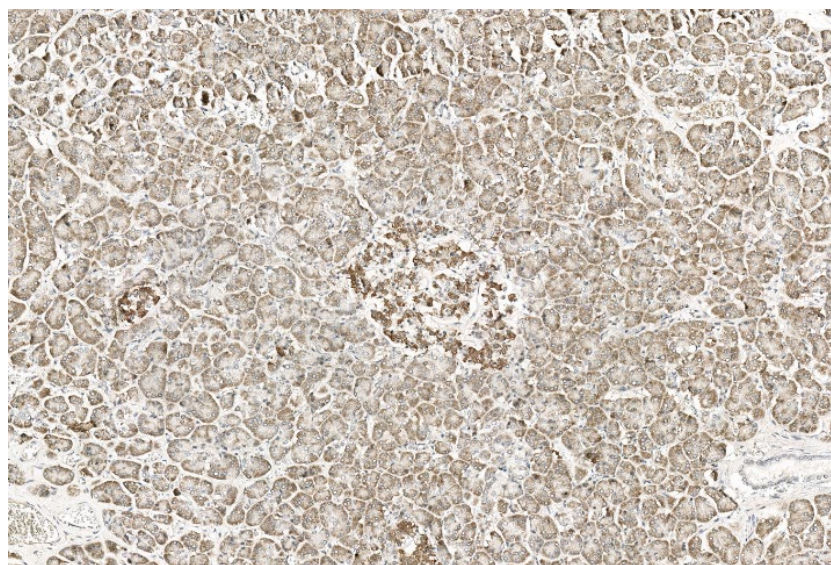
наруживались как на периферии островков, так и в центральной части, вблизи капилляров (рис. 6). Эндокриноцитарный индекс в этих ОЛ составлял  $0,4 \pm 0,06$  ( $p \leq 0,05$ ). Кроме этого, в гиперплазированных островках Лангерганса наблюдалась экспрессия маркеров CD34, OCT4 и CD117, что свидетельствовало о наличии стволовых клеток в предсуществующих островках. Индекс пролиферативной активности в ГОЛ достигал 3 %.





**Рис. 5.** Цитоплазматическая экспрессия маркера Chromogranin A в новообразованных островках поджелудочной железы. Группа I. Иммуногистохимическая реакция с Chromogranin A. Ув.  $\times 400$

**Fig. 5.** Cytoplasmic expression of Chromogranin A marker in the newly formed pancreatic islets. Group 1. Immunohistochemical reaction with Chromogranin A. Magnification  $\times 400$

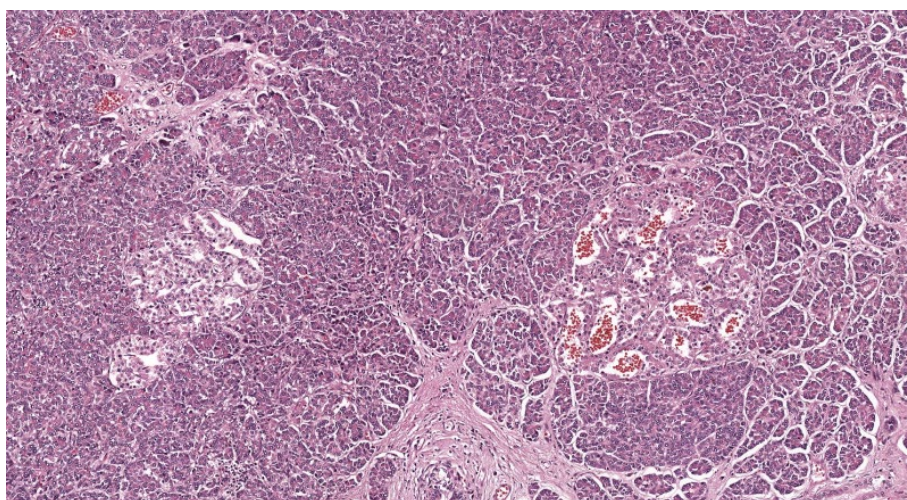


**Рис. 6.** Цитоплазматическая экспрессия маркера Insulin в новообразованном островке. Иммуногистохимическая реакция с Insulin. Ув.  $\times 100$

**Fig. 6.** Cytoplasmic expression of Insulin marker in the newly formed islet. Immunohistochemical reaction with Insulin. Magnification  $\times 100$

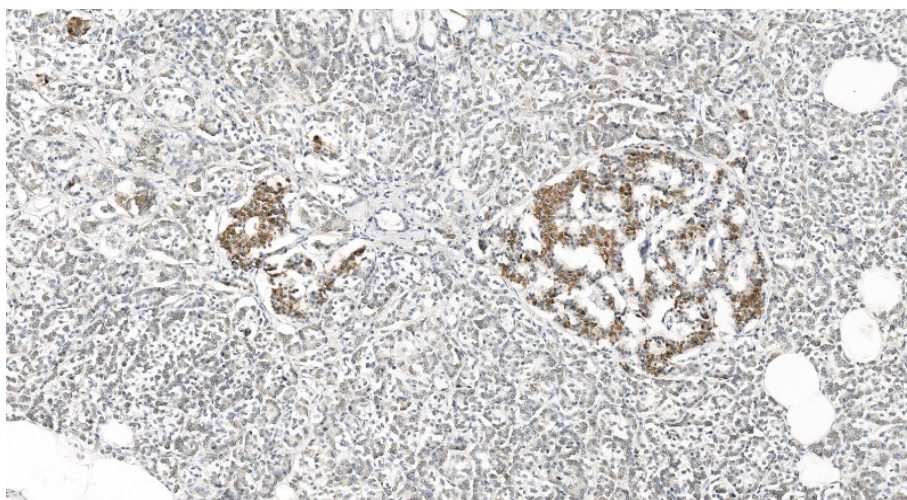
В поджелудочной железе I группы (умершие с СО) выявлены многочисленные скопления эндокриноцитов площадью  $651,01 \pm 46,17$   $\mu\text{m}^2$ , которые располагались достаточно хаотично, местами определялась их скученность, средний показатель числа ново-

образованных островков в одном поле зрения составлял  $2,45 \pm 0,15$ , в некоторых островках капсула полностью отсутствовала, в части определялся нежный соединительнотканый каркас с небольшим количеством фибробластов (рис. 7, 8).



**Рис. 7.** Гиперплазированный (слева) и новообразованный (справа) островки поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 100$

**Fig. 7.** Hyperplastic (left) and newly formed (right) pancreatic islets. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification  $\times 100$

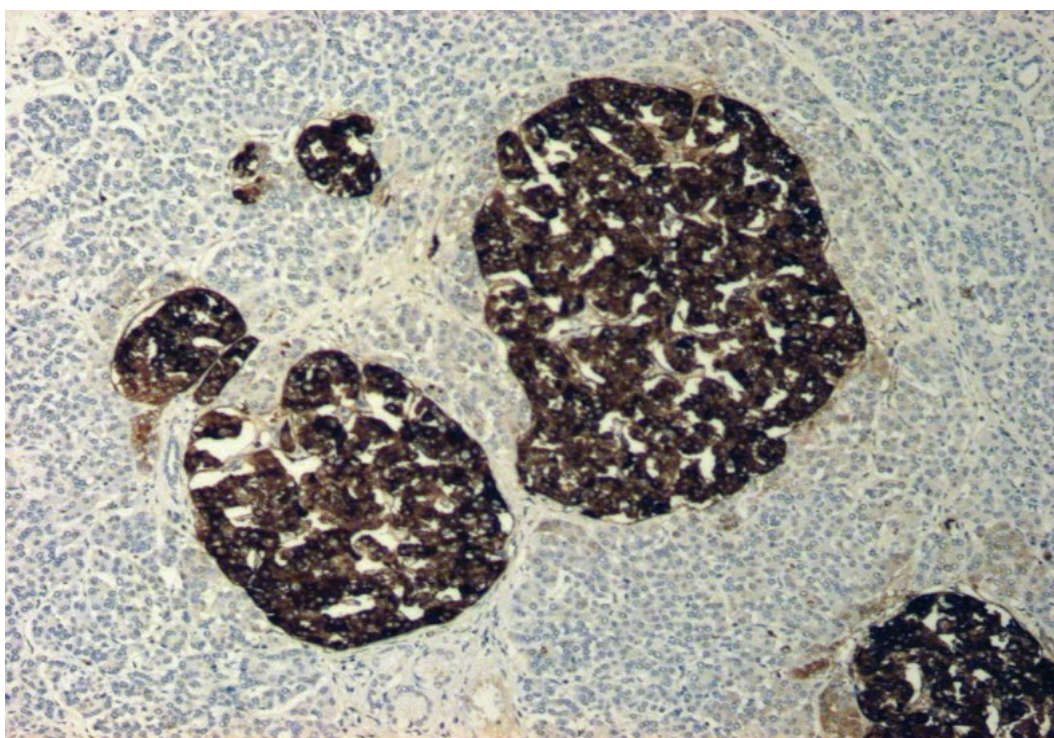


**Рис. 8.** Мембранная экспрессия маркера CD117 в гиперплазированном (слева) и новообразованном (справа) островках поджелудочной железы. Иммуногистохимическая реакция с CD117. Ув.  $\times 200$

**Fig. 8.** Membrane expression of CD117 marker in hyperplastic (left) and newly formed (right) pancreatic islets. Immunohistochemical reaction with CD117. Magnification  $\times 200$

В данных структурах определялась экспрессия маркера хромогранина А, а также экспрессия рецепторов гена глюкагона и инсулина (рис. 9). Эндокриноцитарный индекс составлял  $0,33 \pm 0,02$ ; выявлялась умеренная экспрессия маркера С-kit, что позволяло сделать вывод о том, что при суперинвазионном описторхозе формируются новые структурные образования, так как именно CD117 (рецептор фактора стволовых клеток SCF-R) дает экс-

прессию до 2 баллов в данных структурах, что говорит о дальнейшей дифференцировке клеток в эндокриноциты [15]. Кроме этого, вокруг данных структур формировались сосуды, которые давали экспрессию маркера CD31, индекс пролиферативной активности составлял до 11 %, т.е. формирование новообразованных сосудов происходило из прогениторных клеток путем васкулогенеза. Ангиогенез был менее выражен.



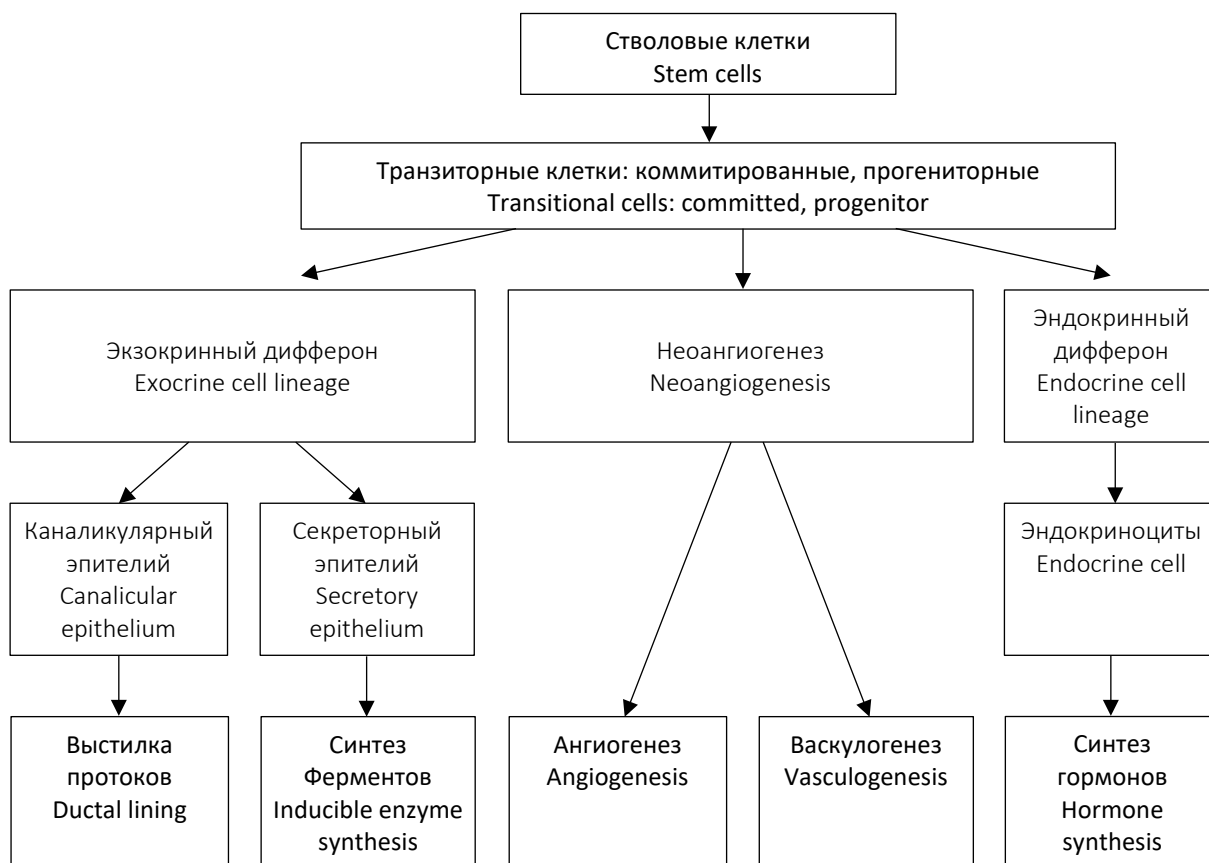
**Рис. 9.** Цитоплазматическая экспрессия маркера Chromogranin A в новообразованных островках поджелудочной железы. Иммуногистохимическая реакция с Chromogranin A. Ув.  $\times 400$

**Fig. 9.** Cytoplasmic expression of Chromogranin A marker in the newly formed pancreatic islets. Immunohistochemical reaction with Chromogranin A. Magnification  $\times 400$

Наблюдался сформированный эндокринный аппарат, образующийся *de novo* из стволовых клеток под действием секрета (гранулина) *Opisthorchis felineus* [16]. Новообразованные скопления эндокриноцитов мы назвали островками Каннаямми.

*O. felineus* в своем жизненном пути имеет определенную стратегию – сохранить и продолжить вид [17, 18]. Именно поэтому одним из доминантных инстинктов, который он реализует, является нутритивный рефлекс. Под действием секрета (гранулина) паразита происходит запуск пролиферации собственных стволовых клеток как в печени, так и в поджелудочной железе, которые являются эконисами, т.е. местом его вегетирования. Кроме секрета, выделяемого паразитом, в последнее время уделяют большое внимание

экскреторно-секреторным продуктам, таким как гемозоин, который обуславливает иммуномодулирующее действие на органы-мишени. Выраженная активация стволовых клеток поджелудочной железы приводит к мощному запуску стволовых и транзиторных клеток, что впоследствии ведет к пролиферации эпителия протоков, который является нутритивным субстратом паразита, а также процессу неоангиогенеза. Исследование материалов позволяет представить схему дифференцировки региональных стволовых клеток в поджелудочной железе при суперинвазионном описторхозе (рис. 10). Вполне очевидно, что описторхисы через инициацию региональных стволовых клеток реформируют другие диффероны в соответствии с правилом Н. Leduc (1964) [19].



**Рис. 10.** Дифференцировка региональных стволовых клеток поджелудочной железы при суперинвазивном описторхозе

**Fig. 10.** Differentiation of regional pancreatic stem cells in super-invasive opisthorchiasis

**Заключение.** В исследовании выявлено 3 гистологических типа эндокринных образований поджелудочной железы: островки Лангерганса обычного строения, гиперплазированные островки и новообразованные островки Каннаямми. Последний вариант является результатом инициации и дифференцировки стволовых клеток поджелудочной железы при воздействии секрета *Opisthorchis felineus*. Островки Каннаямми от предсуществующих форм отличаются хаотичным расположением, неопределенной формой, существенно большим размером и отсутствием или

наличием формирующейся капсулы; они могут возникать на территории склеротических изменений паренхимы железы. Все новообразованные островки содержат аналогичные клетки, обладающие идентичными свойствами элементов островков Лангерганса.

В работе преимущественно рассматривалось формирование суперинвазивным описторхозом вновь образованного эндокринного аппарата и экзокринные преобразования в поджелудочной железе в соответствии с правилом Н. Leduc (1964), относящимся к процессам другой эконии вегетирования *O. felineus* – печени.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Безр С.А. Биология возбудителя описторхоза. М.; 2005. 336.
2. Григорьева И.Н. Описторхоз: традиции и инновации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 4: 54–59.
3. Ходжаян А.Б., Козлов С.С., Голубева М.В. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. М.: ГЭОТАР–Медиа; 2014. 448.

4. Бычков В.Г., Сергиев В.П., Сабиров А.Х. Молекулярно-генетические подходы в паразитологии (на примере описторхоза). Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2007; 2: 1–7.
5. Бычков В.Г., Лазарев С.Д., Хадиева Е.Д., Золотухин В.М., Прокопов Д.В., Безусова И.В. Морфологические изменения билиарной системы при суперинвазионном описторхозе. Клиническая и экспериментальная морфология. 2018; 25 (1): 19–24.
6. Начева Л.В., Беззаботнов Н.О., Кожемякин А.М. Патоморфология печени, поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки золотистых хомяков при экспериментальном описторхозе. Российский паразитологический журнал. 2012; 1: 78–81.
7. Волков В.П. Некоторые особенности функциональной морфологии эндокринной части поджелудочной железы в возрастном аспекте. Инновации в науке. 2014; 30-2: 73–82.
8. Li J., Goodyer C.G., Fellows F., Wang R. Stem cell factor/c-Kit interactions regulate human islet-epithelial cluster proliferation and differentiation. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2006; 38 (5–6): 961–972. DOI: 10.1016/j.biocel.2005.08.014.
9. Львова М.Н., Дужак Т.Г., Центалович Ю.П., Катохин А.В., Мордвинов В.А. Секретом мариты печеночного сосальщика *Opisthorchis felinus*. Паразитология. 2014; 48 (3): 169–184.
10. Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Пантелеев С.М., Урузбаев Р.М. Реализация репликативного потенциала печени после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза. Актуальные вопросы патологоанатомической практики: материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Челябинск; 2019: 43–46.
11. Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Вихарева Л.В. Неоангиогенез в эконисше *Opisthorchis felinus* после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза. Журнал анатомии и гистопатологии. 2021; 10 (1): 27–32. DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-1-27-32.
12. Gouveia M.J. Infection with *Opisthorchis felinus* induces intraepithelial neoplasia of the biliary tract in a rodent model. Carcinogenesis. 2017; 38 (9): 929–937. DOI: 10.1093/carcin/bgx042. PMID: 28910999.
13. Бобырева Н.С. Видовой состав паразитозов и степень их распространенности в Ненецком автономном округе. Экология человека. 2013; 12: 20–25.
14. Sripa B. Pathobiology of opisthorchiasis: an update. Acta tropica. 2003; 88 (3): 209–220. PMID: 14611875.
15. Traverso A. A large outbreak of *Opisthorchis felinus* in Italy suggests that opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2012; 31 (6): 1089–1093. DOI: 10.1007/s10096-011-1411-y.
16. Бычков В.Г. Описторхоз в Обь-Иртышском речном бассейне: этиология и патогенез. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2007; 4: 3–5.
17. Zhigileva O.N. Population structure of *Opisthorchis felinus* (Trematoda) and its second intermediate hosts – cyprinid fishes in the Ob-Irtysh focus of opisthorchiasis, based on allozyme data. Helminthologia. 2014; 51 (4): 309–317. DOI: <https://doi.org/10.2478/s11687-014-0246-3>.
18. Pozio E. *Opisthorchis felinus*, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union. Acta Trop. 2013; 126 (1): 54–62. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.01.005.
19. Leduc E.H. Regeneration of the liver. The liver. Acad. Press; 1964. P. 112–187.

Поступила в редакцию 04.08.2021; принята 13.11.2021.

#### Авторский коллектив

**Урузбаев Ринат Маратович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; врач-патологоанатом отделения онкоморфологии и ВТМИ патологоанатомического бюро, ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». 625000, Россия, г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32; e-mail: uruzbaevrm@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6883-0543>.

**Хадиева Елена Дмитриевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; заведующая патологоанатомическим отделением, БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница». 628012, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; e-mail: hadievaed@okbhmao.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0613-4512>.

**Жарков Николай Владимирович** – кандидат биологических наук, врач-биотехнолог патологоанатомического отделения, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы». 129301, Россия, г. Москва, ул. Касаткина, 7; e-mail: zharkov\_n\_v@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>.

**Копылова Юлия Юрьевна** – врач-эксперт, БУ ЗОО «Бюро судебно-медицинской экспертизы». 644112, Россия, г. Омск, ул. Перелета, 9; e-mail: kopylova\_y\_u@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-7635>.

**Вихарева Лариса Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: vihareva@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>.

**Бычков Виталий Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: manikana4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0211-2669>.

#### Образец цитирования

Урузбаев Р.М., Хадиева Е.Д., Жарков Н.В., Копылова Ю.Ю., Вихарева Л.В., Бычков В.Г. Патоморфология поджелудочной железы при суперинвазивном описторхозе. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 100–112. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-100-112.

## PANCREATIC PATHOMORPHOLOGY IN SUPERINVASIVE OPISTHORCHIASIS

R.M. Uruzbaev<sup>1, 2</sup>, E.D. Khadieva<sup>3, 4</sup>, N.V. Zharkov<sup>5</sup>,  
Yu.Yu. Kopylova<sup>6</sup>, L.V. Vikhareva<sup>1</sup>, V.G. Bychkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup> Medical City, Tyumen, Russia;

<sup>3</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia;

<sup>4</sup> District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia;

<sup>5</sup> City Clinical Hospital No. 40, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

<sup>6</sup> Bureau of Forensic Medicine, Omsk, Russia

*Superinvasive opisthorchiasis involves many body systems in the pathological process. The parasite, due to its unique characteristics, changes numerous genes, and contributes to proliferative processes. Stem cells are initiated and subsequently differentiated along various cell lineages. The liver and pancreas are ecotopes, where parasites vegetate for a long time. However, there is no available information on the dynamics of proliferative pancreatic changes and various histogenetic pathways.*

*The aim of the paper is to reveal the proliferative activity of pancreatic stem cells in superinvasive opisthorchiasis and their differentiation.*

*Materials and Methods. Fragments of pancreatic tissue were selected and analyzed in departments of morbid anatomy of medical institutions located on the territory of the hyperendemic focus (Tyumen region, Omsk region, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug). The following groups were formed: Group 1 – patients with a history of superinvasive opisthorchiasis with a more than 10-year invasion (n=70); Group 2 – patients without invasion with all-cause mortality (n=10). The material was subjected to routine histological examination. The authors used histochemical and immunohistochemical staining methods and performed statistical analysis.*

*Results. The authors observed marked proliferative reactions in the epithelial layer of the duct system, the secretory section of the pancreas, as well as changes in the endocrine apparatus. The histological types of pancreatic endocrine formations were revealed, namely, normal, hyperplastic and newly formed islets of Langerhans. The difference between the newly formed islets and the preexisting forms was in a disorderly arrangement, an indefinite shape, significantly larger sizes, and in the absence or presence of a forming capsule. The newly formed islets contained cells similar to preexisting endocrinocytes.*

*Conclusion. Under the influence of the Opisthorchis felinus secretome, there occurs initiation and differentiation of pancreatic stem cells. Newly formed clusters of endocrine cells are formed, but they have the characteristics of the preexisting endocrine apparatus and secretory cells with exocrine properties.*

**Key words:** pancreas, opisthorchiasis, secretion, superinvasion, stem cells, differentiation.

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

## References

1. Beer S.A. *Biologiya vzbuditelya opistorkhoza* [Biology of opisthorchiasis causative agent]. Moscow; 2005. 336 (in Russian).
2. Grigor'eva I.N. Opistorkhoz: traditsii i innovatsii [Opisthorchiasis: Traditions and innovations]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2012; 4: 54–59 (in Russian).
3. Khodzhayan A.B., Kozlov S.S., Golubeva M.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni* [Medical parasitology and parasitic diseases]. Moscow: GEOTAR–Media; 2014. 448 (in Russian).
4. Bychkov V.G., Sergiev V.P., Sabirov A.Kh. Molekulyarno-geneticheskie podkhody v parazitologii (na primere opistorkhoza) [Molecular genetic approaches in parasitology (opisthorchiasis case study)]. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2007; 2: 1–7 (in Russian).
5. Bychkov V.G., Lazarev S.D., Khadieva E.D., Zolotukhin V.M., Prokopov D.V., Bezusova I.V. Morfolo-gicheskie izmeneniya biliarnoy sistemy pri superinvazionnom opistorkhoze [Morphological changes in the biliary system in superinvasive opisthorchiasis]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2018; 25 (1): 19–24 (in Russian).
6. Nacheva L.V., Bezzabotnov N.O., Kozhemyakin A.M. Patomorfologiya pecheni, podzheludochnoy zhelezy i dvenadtsatiperstnoy kishki zolotistyx khomyakov pri eksperimental'nom opistorkhoze [Patho-morphology of the liver, pancreas and duodenum in golden hamsters with experimental opisthorchiasis]. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal*. 2012; 1: 78–81 (in Russian).
7. Volkov V.P. Nekotorye osobennosti funktsional'noy morfologii endokrinnoy chasti podzheludochnoy zhelezy v vozrastnom aspekte [Some peculiarities of endocrine pancreas functional morphology, age as-pect]. *Innovatsii v nauke*. 2014; 30-2: 73–82 (in Russian).
8. Li J., Goodyer C.G., Fellows F., Wang R. Stem cell factor/c-Kit interactions regulate human islet-epithe-lial cluster proliferation and differentiation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2006; 38 (5–6): 961–972. DOI: 10.1016/j.biocel.2005.08.014.
9. L'vova M.N., Duzhak T.G., Tsentalovich Yu.P., Katokhin A.V., Mordvinov V.A. Sekretom marity pe-chenochnogo sosal'shchika Opisthorchis felinus [Marita discharge of the liver fluke Opisthorchis fe-lineus]. *Parazitologiya*. 2014; 48 (3): 169–184 (in Russian).
10. Lazarev S.D., Bychkov V.G., Pantelev S.M., Uruzbaev R.M. Realizatsiya replikativnogo potentsiala pecheni posle chastichnoy gepatektomii na fone superinvazionnogo opistorkhoza [Liver replicative po-tential after partial hepatectomy associated with superinvasive opisthorchiasis]. *Aktual'nye voprosy patol-ogoanatomicheskoy praktiki: materialy IV Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Topical issues of pathological practice: Proceedings of the 4<sup>th</sup> All-Russian science-to-practice conference with international participation]. Chelyabinsk; 2019: 43–46 (in Russian).
11. Lazarev S.D., Bychkov V.G., Vikhareva L.V. Neoangiogenez v ekonishe Opisthorchis felinus posle chastichnoy gepatektomii na fone superinvazionnogo opistorkhoza [Neoangiogenesis in Opisthorchis fe-lineus econiche after partial hepatectomy with underlying superinvasive opisthorchiasis]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2021; 10 (1): 27–32. DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-1-27-32 (in Russian).
12. Gouveia M.J. Infection with Opisthorchis felinus induces intraepithelial neoplasia of the biliary tract in a rodent model. *Carcinogenesis*. 2017; 38 (9): 929–937. DOI: 10.1093/carcin/bgx042. PMID: 28910999.
13. Bobyreva N.S. Vidovoy sostav parazitozov i stepen' ikh rasprostranennosti v Nenetskom avtonomnom okruge [Species composition of parasitoses and their prevalence in the Nenets Autonomous Okrug]. *Ekologiya cheloveka*. 2013; 12: 20–25 (in Russian).
14. Sripa B. Pathobiology of opisthorchiasis: an update. *Acta tropica*. 2003; 88 (3): 209–220. PMID: 14611875.
15. Traverso A. A large outbreak of Opisthorchis felinus in Italy suggests that opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2012; 31 (6): 1089–1093. DOI: 10.1007/s10096-011-1411-y.
16. Bychkov V.G. Opistorkhoz v Ob'-Irtyshtskom rechnom bassejne: etiologiya i patogenez [Opisthorchiasis in the Ob'-Irtysht river basin: Etiology and pathogenesis]. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2007; 4: 3–5 (in Russian).
17. Zhigileva O.N. Population structure of Opisthorchis felinus (Trematoda) and its second intermediate hosts – cyprinid fishes in the Ob'-Irtysht focus of opisthorchiasis, based on allozyme data. *Helminthologia*. 2014; 51 (4): 309–317. DOI: <https://doi.org/10.2478/s11687-014-0246-3>.

18. Pozio E. *Opisthorchis felinus*, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union. *Acta Trop.* 2013; 126 (1): 54–62. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.01.005.
19. Leduc E.H. *Regeneration of the liver*. The liver. Acad. Press; 1964. P. 112–187.

*Received August 04, 2021; accepted November 13, 2021.*

### Information about the authors

**Uruzbaev Rinat Maratovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; Pathologist, Department of Oncomorphology and high-tech diagnostic techniques, Pathoanatomical Bureau, Medical City. 625000, Russia, Tyumen, Barnaul'skaya St., 32; e-mail: uruzbaevrm@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6883-0543>.

**Khadiyeva Elena Dmitrievna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira St., 40; Head of the Anatomic Pathology Department, Regional Clinical Hospital. 628012, Russia, Khanty-Mansiysk, Kalinin St., 40; e-mail: hadievaed@okbhmao.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0613-4512>.

**Zharkov Nikolay Vladimirovich**, Candidate of Sciences (Biology), Biotechnologist, Anatomic Pathology Department, City Clinical Hospital No. 40, Moscow Healthcare Department. 129301, Russia, Moscow, Kasatkin St., 7; e-mail: zharkov\_n\_v@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>.

**Kopylova Yuliya Yur'evna**, Approved Medical Practitioner, Bureau of Forensic Medicine. 644112, Russia, Omsk, Pereleta St., 9; e-mail: kopylova\_y\_y@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-7635>.

**Vikhareva Larisa Vladimirovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: vihareva@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>.

**Bychkov Vitaliy Grigor'evich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chair of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: manikana4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0211-2669>.

### For citation

Uruzbaev R.M., Khadiyeva E.D., Zharkov N.V., Kopylova Yu.Yu., Vikhareva L.V., Bychkov V.G. Patomorfologiya podzheludochnoy zhelezy pri superinvazionnom opistorkhoze [Pancreatic pathomorphology in superinvasive opisthorchiasis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 4: 100–112. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-100-112 (in Russian).



УДК 616-002.4:616.27-002

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-113-122

## СПОСОБ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ТКАНЕЙ ТОРАКОТОМНОЙ РАНЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНОГО МЕДИАСТИНИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММИРОВАННОЙ РЕТОРАКОТОМИИ

Д.В. Сеничев, Р.Р. Сулиманов, Р.А. Сулиманов, Е.С. Спасский, А.В. Ребинок

ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого»,  
г. Великий Новгород, Россия

*Необходимость разработки новых методов терапии диффузного гнойного медиастинита всё ещё остаётся актуальной проблемой в хирургии.*

*Цель исследования. Оценка эффективности использования способа временной фиксации ребер при выполнении программированной реторакотомии в лечении диффузного гнойного медиастинита.*

*Материалы и методы. В исследовании приняли участие 49 пациентов с диффузным гнойным медиастинитом, которым при лечении проводились программированные реторакотомии и санации источника нагноения в средостении. Обследуемых разделили на 2 группы: в I группу вошли 19 пациентов, которым не осуществляли профилактики раневых осложнений; во II группе у 30 пациентов выполнили временную фиксацию ребер, которая создавала условия для снижения вероятности раневых осложнений.*

*Для уменьшения травматизации и инфицирования тканей торакотомной раны был создан прибор (патент РФ на изобретение № 2474389), который состоит из скоб и замков, создающих сближение сторон раны после реторакотомии.*

*При проведении исследования использовали спектрофотометрический метод В.Б. Гаврилова, М.К. Мишкорудной; модифицированный метод Stoke; спектрофотометрический способ по Н.И. Габриэлянц.*

*Статистическую оценку показателей осуществляли с применением вариационной статистики и расчета критерия достоверности различий ( $t$ ) по формуле и таблице Стьюдента.*

*Результаты. Меры предупреждения гнойно-некротических осложнений со стороны торакотомной раны достоверно способствовали их сокращению. Показателями результативности этих мер стали изменения коэффициента перекисного окисления липидов, антиоксидантной активности и среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови, сумма инфекционных осложнений и осложнений со стороны раны.*

*Выводы. Использование временной фиксации ребер способствует достоверному уменьшению числа пациентов с гнойно-некротическим воспалением тканей торакотомной раны ( $p < 0,05$ ).*

**Ключевые слова:** диффузный гнойный медиастинит, программированная реторакотомия, способ предупреждения, раневая инфекция, осложнения.

**Введение.** Гнойное воспаление клетчатки средостения является серьезным осложнением разных болезней и в 26,0–80,0 % случаев имеет летальный исход [1–4]. В развитии этого осложнения значительна роль отклонений от нормы, которые обуславливаются повреждением целостности грудного отдела пищевода. В связи с этим травмам и заболеваниям пищевода, которые могут стать причиной развития диффузного гнойного медиастинита (ДГМ), следует уделять особое внимание [5–8]. Кроме того, триггерами развития ДГМ

могут быть одонтогенная инфекция, инфекционные заболевания лор-органов, лимфаденит и другая патология, которая влечёт за собой лимфогенную и гематогенную генерализацию инфекции и формирование метастатических очагов гнойного воспаления [9–11].

Однако, независимо от первопричины ДГМ, его хирургическое лечение не даёт желаемого эффекта и зачастую заканчивается летальным исходом, что создаёт необходимость разработки новых, эффективных методов лечения данной патологии [6, 7, 12].

Следует отметить тот факт, что главную угрозу несет гнойно-воспалительный процесс в клетчатке средостения, анатомо-морфологические особенности которой обеспечивают среду для непрерывного течения воспаления и его перехода на близлежащие ткани. Этот факт вкупе с недостаточным доступом к органам средостения для выполнения адекватного дренирования очага воспаления обеспечивает условия для стремительной генерализации патологического процесса, развития прогрессирующей эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности.

Хирургическое лечение острого ДГМ заключается в проведении торакотомии, устранении этиологического фактора, зашивании зоны повреждения стенки пищевода с последующей санацией очага воспаления и его дренированием [13, 14].

Использование озонотерапии и лимфогенного вливания антибиотиков повышает эффективность угнетения бактериальной агрессии [15–17], но не обеспечивает полную санацию очага воспаления в средостении и не сдерживает его переход на окружающие ткани.

Многообещающим методом лечения ДГМ является программированная реторакотомия, способствующая угнетению воспалительного процесса в средостении и улучшению результатов терапии заболевания [18]. Однако при использовании данного метода увеличивается вероятность возникновения раневых инфекционных осложнений.

Таким образом, разработка патогенетически обоснованных мероприятий, направленных на снижение риска развития раневых инфекционных осложнений после проведения программированной реторакотомии, имеет не только теоретическое, но и практическое значение [19].

**Цель исследования.** Оценка эффективности использования способа временной фиксации ребер при выполнении программированной реторакотомии в лечении диффузного гнойного медиастинита.

**Материалы и методы.** С начала 2003 по декабрь 2020 г. в отделении торакальной хирургии ГОБУЗ «Новгородская областная кли-

ническая больница» (г. Великий Новгород) осуществлено хирургическое лечение 49 пациентов с диагнозом «диффузный гнойный медиастинит». Всем пациентам с ДГМ хирургическое лечение выполнялось с использованием программированной реторакотомии. На первом этапе хирургического вмешательства проводилась первичная торакотомия, направленная на ликвидацию причины медиастинита при поражении пищевода, санация очага инфекции антисептическими растворами, дренирование средостения с активной аспирацией выделяемого.

Выполнение второго этапа лечения предусматривало применение с интервалом 24–48 ч программированных реторакотомий для ликвидации нежизнеспособных тканей, иссечение вновь сформировавшихся гнойных очагов и их промывание антисептическими растворами, изменение расположения дренажных трубок с учетом динамики очага воспаления для улучшения работы проточно-аспирационной системы.

В зависимости от используемых мер предупреждения раневых инфекционных осложнений, связанных с проведением программированной реторакотомии, пациенты были разделены на 2 группы.

В первую группу вошли 19 пациентов, у которых при использовании программированной реторакотомии не предпринимали никаких мер предупреждения инфекционных осложнений со стороны торакотомной раны.

Вторую группу составили 30 пациентов, у которых при выполнении программированной реторакотомии использовали временную фиксацию ребер, способствующую снижению риска развития инфекционных осложнений мягких тканей и ребер.

Первая группа включала 3 женщины (15,8 %) и 16 мужчин (84,2 %), вторая группа – 5 женщин (16,7 %) и 25 мужчин (83,3 %).

Возраст пациентов колебался от 17 до 75 лет. Средний возраст пациентов I группы составлял  $43,4 \pm 2,9$  года, II группы –  $50,1 \pm 2,4$  года.

Наиболее часто причинами ДГМ в изучаемых группах были различные повреждения (табл. 1).

Таблица 1  
Table 1

**Дифференциация пациентов по причинам развития диффузного гнойного медиастинита**  
**Differentiation of patients due to the causes of diffuse purulent mediastinitis**

Нозологическая форма Nosological form	Число наблюдений Number of observations			
	I группа (n=19) Group 1 (n=19)		II группа (n=30) Group 2 (n=30)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
1. Перфорации пищевода, из них: Esophageal perforation (among them):	8	42,1	13	43,4
– ятрогенные травмы iatrogenic injuries	4	21,0	5	16,7
– ранения пищевода esophageal wounds	2	10,5	4	13,3
– химический ожог пищевода chemical burn of esophagus	1	5,3	2	6,7
– несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза failure of esophageal-gastric anastomosis	1	5,3	2	6,7
2. Спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхава) Spontaneous rupture of the esophagus (Boerhaave syndrome)	9	47,4	12	40
3. Одонтогенные медиастиниты Odontogenic mediastinitis	2	10,5	4	13,3
4. Гнойный перикардит, осложненный медиастинитом Purulent pericarditis with mediastinitis	0	0	1	3,3

Частыми причинами ДГМ являлись патологические состояния, сочетавшиеся с изменением целостности пищевода и попаданием его содержимого в средостение. Так, прободения пищевода в I группе составляли 42,1 %, во II – 43,4 %; спонтанные разрывы пищевода (синдром Бурхава) в I группе выявлены в 47,4 % наблюдений, а во II – в 40 %. Иная патология пищевода, осложнившаяся медиастинитом, отмечалась реже, но ее частота и структура в исследуемых группах статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ). Изучаемые группы были также сопоставимы по причинам возникновения ДГМ ( $p > 0,05$ ).

У 15 чел. (78,9 %) из I группы и у 25 чел. (83,3 %) из II группы состояние при госпитализации определялось как тяжелое. При этом по тяжести состояния и длительности периода

до оказания специализированной медицинской помощи изучаемые группы были сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

Большей части пациентов операция была проведена позднее 12 ч от начала заболевания. Вместе с тем 14 пациентам (73,1 %) I группы и 24 пациентам (80 %) II группы оперативное вмешательство было осуществлено позднее 24 часов.

Как в I, так и во II группе для увеличения результативности лечения ДГМ проводилась программированная реторакотомия с интервалом 24–48 ч по разработанной нами технологии, имеющей патент РФ на изобретение № 2318454. В ходе реторакотомии выполнялась тщательная ревизия средостения и плевральной полости, удалялись нежизнеспособные, деструктивно перестроенные ткани, ис-

секались вновь образовавшиеся очаги гнойного воспаления и обрабатывалась зона операции растворами антисептиков. Затем выполнялся контроль расположения дренажных трубок и, если было нужно, менялось их положение с учетом изменившихся характеристик очага воспаления. Далее проводилось проточное промывание с активной аспирацией промывных вод из очага воспаления и последующим зашиванием операционной раны.

Необходимо отметить, что многократно проводимые программированные реторакотомии сами по себе обеспечивали условия для раневых инфекционных осложнений, в т.ч. из-за фитильных свойств шовного материала, усиливающих развитие инфекции в очаге воспаления, а также условия для вовлечения в патологический процесс не только мягких тканей торакотомной раны, но и ребер.

Было разработано устройство, использование которого снижает риск развития раневой инфекции за счёт временной фиксации ребер, приводящей к сокращению повреждений в области самой раны, а также в области ребер во время реторакотомии [19].

Устройство, состоящее из скоб и замков, делает возможным стягивание краев раны после реторакотомии с минимальной травматизацией тканей грудной стенки и ребер. Скобы и замки имеют разные размеры и выбираются в зависимости от анатомических характеристик груди пациентов. При итоговом зашивании скобы удаляются и рана зашивается послойно.

Показанием к окончанию реторакотомий было отсутствие очагов гнойного воспаления в клетчатке средостения, а также налетов фибрина, прозрачный выпот менее 50 мл, отсутствие несостоятельности швов анастомоза или места зашивания дефекта пищевода.

Таким образом, условиями определения результативности предотвращения инфекционных осложнений после программированных реторакотомий считались изменения показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной активности (АОА) и среднемолекулярных пептидов (СМП) в сыворотке крови, общее количество инфекционных осложнений и осложнений со стороны торакотомной раны.

Установление изменений ПОЛ проводилось спектрофотометрическим методом по В.Б. Гаврилову, М.К. Мишкорудной; АОА – по модифицированному методу Stoke; СМП – спектрофотометрическим способом по Н.И. Габриэлян и соавт.

Статистическая оценка выявленных показателей осуществлялась с применением вариационной статистики на ЭВМ. Определялась средняя арифметическая ( $M$ ), ошибка средней арифметической ( $m$ ), производился расчет критерия достоверности различий ( $t$ ) по формуле и таблице Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** При поступлении больных в стационар показатели ПОЛ, АОА и СМП в исследуемых группах не имели статистически значимых различий (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

**Изменения параметров перекисного окисления липидов, антиоксидантной активности и среднемолекулярных пептидов в изучаемых группах ( $M \pm m$ )**

**Changes in the parameters of lipid peroxidation, antioxidant activity and medium molecular weight peptides in the studied groups ( $M \pm m$ )**

Показатель Parameter	При поступлении Upon admission		После лечения After treatment	
	I гр. (n=19) Group 1 (n=19)	II гр. (n=30) Group 2 (n=30)	I гр. (n=19) Group 1 (n=19)	II гр. (n=30) Group 2 (n=30)
НЛ, ед. опт. пл./мл NL, OD/ml	2,027±0,129	1,976±0,124	1,519±0,131*	1,492±0,129
ГПЛ, ед. опт. пл./мл LHP, OD/ml	2,11±0,146	2,04±0,138	1,739±0,128	1,617±0,143*

Показатель Parameter	При поступлении Upon admission		После лечения After treatment	
	I гр. (n=19) Group 1 (n=19)	II гр. (n=30) Group 2 (n=30)	I гр. (n=19) Group 1 (n=19)	II гр. (n=30) Group 2 (n=30)
ДК, ед. опт. пл./мл DK, OD/ml	1,224±0,099	1,294±0,130	0,638±0,081*	0,583±0,079*
ОИ OI	1,689±0,112	1,673±0,111	1,151±0,121*	1,156±0,094*
АОА, % AOA, %	13,7±1,5	13,6±1,3	19,8±1,2*	19,3±1,1*
МСМ, ед. MWM, units	0,544±0,031	0,577±0,042	0,251±0,028*	0,247±0,034*

**Примечание.** \* – достоверность различий с показателями при поступлении; НЛ – нейтральные липиды; ГПЛ – гидроперекись липидов; ДК – диеновые кетоны; ОИ – окислительный индекс; МСМ – молекулы средней массы.

**Note.** \* – significance of differences with parameters upon admission; NL – neutral lipids; LHP – lipid hydroperoxide; DK – diene ketones; OI – oxidative index; MSM – medium weight molecules.

Сравнительный анализ показателей до и после лечения выявил их достоверное улучшение в результате терапии ( $p < 0,05$ ), причем во II группе показатели улучшились в большей степени, хотя различия между группами были недостоверными ( $p > 0,05$ ).

В результате сравнительного анализа характера и количества осложнений, а также летальности у пациентов исследуемых групп (табл. 3) было установлено, что число осложнений в I группе недостоверно превосходило практически по всем пунктам результаты, зафиксированные во II группе ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3  
Table 3

**Виды, количество осложнений и летальность при лечении диффузного гнойного медиастинита в изучаемых группах**

**Types and number of complications and mortality while treating diffuse purulent mediastinitis in the study groups**

Структура осложнений Complication structure	I группа (n=19) Group 1 (n=19)		II группа (n=30) Group 2 (n=30)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Аррозивное кровотечение Arrosive bleeding	1	5,3	1	3,3
Гнойный плеврит Purulent pleurisy	6	31,6	10	33,3
Пневмония Pneumonia	5	26,3	8	26,7
Гнойно-некротическое воспаление тканей торакотомной раны Purulent-necrotic inflammation of thoracotomy wound tissues	12	63,2	6	20*

Структура осложнений Complication structure	I группа (n=19) Group 1 (n=19)		II группа (n=30) Group 2 (n=30)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Некупированное гнойно-некротическое воспаление тканей средостения Uncooped purulent-necrotic inflammation of mediastinal tissues	2	10,5	1	3,3
Полиорганная недостаточность Multiple organ failure	2	10,5	2	6,7
Сепсис Sepsis	2	10,5	3	10
Летальность Lethality	4	21,0	5	16,7

**Примечание.** \* – достоверность различий между группами.

**Note.** \* – significance of differences between groups.

Летальность в I группе, хотя и достоверно, но превосходила данный показатель во II ( $p>0,05$ ). В то же время более легкое течение послеоперационного этапа и достоверное снижение числа осложнений и летальности во II группе, вероятно, были связаны с достоверным уменьшением числа гнойно-некротических воспалений торакотомной раны ( $p<0,05$ ), которые у пациентов I группы иногда осложнялись вовлечением в патологический процесс костной ткани.

Из полученных результатов следовало, что наличие очага более продолжительного воспаления в области торакотомной раны после многократных санаций очага воспаления в средостении способствует распространению патологических изменений, что приводит к снижению компенсаторно-адаптивных ресурсов, затруднению течения болезни и увеличе-

нию риска развития полиорганной недостаточности.

**Заключение.** Использование способа временной фиксации ребер при выполнении программированной реторакотомии больным ГДМ способствует достоверной нормализации показателей ПОЛ, АОА и СМП, снижению числа случаев гнойно-некротического воспаления тканей торакотомной раны ( $p<0,05$ ), а также достоверному снижению количества осложнений и показателя летальности ( $p>0,05$ ).

Таким образом, способ предупреждения гнойно-некротических осложнений со стороны торакотомной раны, обусловленных использованием программированной реторакотомии при лечении ДГМ, патогенетически обоснован и способствует улучшению результатов лечения гнойного диффузного медиастинита.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Абакумов М.М. Медиастинит: руководство для врачей. М.; 2020. 296.
2. Кубачев К.Г., Бабаев Ш.М. Синдром Бурхаве. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2019; 12 (2): 92–96.
3. Shaker H., Elsayed H., Whittle I., Hussein S., Shackcloth M. The influence of the 'golden 24-h rule' on the prognosis of oesophageal perforation in the modern era. Eur. J. Cardiothorac Surg. 2010; 38 (2): 216–222.
4. Теувов А.А., Базиев А.М., Ловначев З.Н., Теувов И.А. Гнойные медиастиниты: 24 часа на успешную диагностику и начало терапии. Московский хирургический журнал. 2020; 1: 102–107.

5. Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А., Колесникова Т.С. Оптимизация диагностики и лечения больных вторичным медиастинитом различной этиологии. Сибирский научный медицинский журнал. 2015; 1: 76–79.
6. Van Wingerden J.J., De Mol B.A.J.M., Van Der Horst C.M.A.M. Defining post-sternotomy mediastinitis for clinical evidence-based studies. Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. 2016; 24 (4): 355–363.
7. Оскретков В.И., Гурьянов А.А., Ганков В.А., Климова Г.И., Андреасян А.Р., Балацкий Д.В., Федоров В.В., Масликова С.А. Эндохирургия доброкачественных заболеваний и повреждений пищевода. Хирургия. 2016; 6: 47–51.
8. Nakano T., Onodera K., Ichikawa H., Kamei T., Taniyama Y., Sakurai T., Miyata G. Thoracoscopic primary repair with mediastinal drainage is a viable option for patients with Boerhaave's syndrome. Journal of Thoracic Disease. 2018; 10 (2): 784–789.
9. Peedikayil F.C. Antibiotics in Odontogenic Infections – An. Update. Journal of Antimicrobial Agents. 2016; 2: 117.
10. Soylu E., Erdil A., Sapmaz E., Somuk B., Akbulut N. Mediastinitis as complication of odontogenic infection: A case report. Nigerian Journal of Clinical Practice. 2019; 22 (6): 869–871.
11. Катанов Е.С., Матвеев В.Ю., Столяров С.И., Краснов Г.Н., Мизуров Н.А. Опыт лечения больных острым одонтогенным гнойным медиастинитом. Практическая медицина. 2016; 4 (96): 102–106.
12. Столяров С.И., Добров А.В., Григорьев В.Л., Лепешкин А.П., Рыжков Р.В. Спонтанные разрывы пищевода: вопросы диагностики и лечения. Здравоохранение Чувашии. 2018; 2: 53–60.
13. Жураев Ш.Ш., Шайхиев Е.У., Байтилеуов Т.А., Симоньянц К.Э., Рахимов Е.Р., Садыков Н.К., Смагулов А.М., Саркытбай А.Ж. Хирургическое лечение тяжелых повреждений пищевода и медиастинита. Вестник экстренной медицины. 2011; 2: 5–7.
14. Ali J.T., Rice R.D., David E.A., Spicer J.D., Dubose J.J., Bonavina L., Siboni S., O'Callaghan T.A., Luo-Owen X., Harrison S., Ball C.G., Bini J. Perforated esophageal intervention focus (PERF) study: a multicenter examination of contemporary treatment. Diseases of the Esophagus. 2017; 30 (11): 1–8.
15. Руденко В.И. К диагностике острого медиастинита. Клиническая хирургия. 1972; 2: 67–68.
16. Русанова Е.В., Нестерова М.В., Фомичев Г.Г., Малыченко Н.В., Савицкая К.И. Микробиологическая оценка эффективности комплекса лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области. Альманах клинической медицины. 2005; 8 (5): 102–109.
17. Пархисенко Ю.А., Юргелас И.В. Применение дифференцированной антимикробной и нутритивно-метаболической терапии в комплексном лечении больных острым перфорационным медиастинитом. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2009; 2 (1): 36–43.
18. Сулиманов Р.А., Сеничев Д.В., Сулиманов Р.Р., Бондаренко С.В., Спасский Е.С. Патогенетические особенности лечения гнойного диффузного медиастинита при патологии пищевода. Международный журнал медицины и психологии. 2020; 3 (2): 137–142.
19. Сулиманов Р.А., Сеничев Д.В., Сулиманов Р.Р. Патент РФ № 2474389; 2003.

Поступила в редакцию 09.09.2021; принята 12.11.2021.

#### Авторский коллектив

**Сеничев Дмитрий Викторович** – ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого». 173003, Россия, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41; e-mail: sendv1@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8626-6664>.

**Сулиманов Рамиль Рушанович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого». 173003, Россия, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41; e-mail: [srr.md.ts@gmail.com](mailto:srr.md.ts@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-0435>.

**Сулиманов Рушан Абдулхакович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого». 173003, Россия, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41; e-mail: [sulimanov@mail.ru](mailto:sulimanov@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4345-286X>.

**Спасский Евгений Сергеевич** – ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого». 173003, Россия, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41; e-mail: [rbk1988@bk.ru](mailto:rbk1988@bk.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9537-1271>.

**Ребинок Анатолий Владимирович** – старший преподаватель кафедры морфологии человека, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого». 173003, Россия, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41; e-mail: s157743@std.novsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1941-3556>.

#### Образец цитирования

Сеничев Д.В., Сулиманов Р.Р., Сулиманов Р.А., Спасский Е.С., Ребинок А.В. Способ предупреждения гнойно-некротического воспаления тканей торакотомной раны при лечении гнойного медиастинита с использованием программированной реторакотомии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 113–122. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-113-122.

## PREVENTION OF PURULENT-NECROTIC INFLAMMATION OF THORACOTOMY WOUND TISSUES IN THE TREATMENT OF PURULENT MEDIASTINITIS WITH PROGRAMMED RETHORACOTOMY

**D.V. Senichev, R.R. Sulimanov, R.A. Sulimanov, E.S. Spasskiy, A.V. Rebinok**

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Velikiy Novgorod, Russia

*The need to develop new therapeutic methods for diffuse purulent mediastinitis is still an urgent problem in surgery.*

*The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of temporary rib fixation in programmed rethoracotomy while treating diffuse purulent mediastinitis.*

*Materials and Methods. The study involved 49 patients with diffuse purulent mediastinitis. All patients underwent programmed rethoracotomy and sanitation of pyogenic sources in the mediastinum. The subjects were divided into 2 groups: group 1 included 19 patients without preventive measures against wound complications; 30 patients of group 2 underwent temporary rib fixation, which contributed to the decrease of wound complications.*

*To reduce trauma and infection of the thoracotomy wound tissue, a special device was created (RF patent No. 2474389). It consists of staples and locks that appose wound edges after rethoracotomy.*

*During the study, we used V.B. Gavrillov and M.K. Mishkorudnaya's spectrophotometric method; modified Stoke method; N.I. Gabrielian's spectrophotometric method.*

*Statistical assessment of parameters was carried out using variation statistics. Statistical significance of differences (t) was calculated by Student's t-test.*

*Results. Measures to prevent purulent-necrotic complications from a thoracotomic wound significantly contributed to their reduction. The indicators of the effectiveness of these measures were changes in the coefficient of lipid peroxidation, antioxidant activity and midmolecule peptides in the blood serum, the sum of infectious complications and wound complications.*

*Conclusion. Temporary rib fixation contributes to a significant decrease in the number of patients with purulent-necrotic inflammation of thoracotomy wound tissues ( $p < 0.05$ ).*

**Key words:** diffuse purulent mediastinitis, programmed rethoracotomy, preventive method, wound infection, complications.

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

#### References

1. Abakumov M.M. *Mediastinit: rukovodstvo dlya vrachey* [Mediastinitis: Physicians' Guide]. Moscow; 2020. 296 (in Russian).
2. Kubachev K.G., Babaev Sh.M. Sindrom Burkhave [Boerhaave syndrome]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2019; 12 (2): 92–96 (in Russian).
3. Shaker H., Elsayed H., Whittle I., Hussein S., Shackcloth M. The influence of the 'golden 24-h rule' on the prognosis of oesophageal perforation in the modern era. *Eur. J. Cardiothorac Surg*. 2010; 38 (2): 216–222.



4. Teuvov A.A., Baziev A.M., Lovpache Z.N., Teuvov I.A. Gnoynye mediastinity: 24 chasa na uspeshnuyu diagnostiku i nachalo terapii [Purulent mediastinitis: 24 hours for successful diagnosis and therapy initiation]. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal*. 2020; 1: 102–107 (in Russian).
5. Chikinev Yu.V., Drobyazgin E.A., Kolesnikova T.S. Optimizatsiya diagnostiki i lecheniya bol'nykh vtorichnym mediastinitom razlichnoy etiologii [Improvement of diagnosis and treatment of patients with secondary mediastinitis of various etiology]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 1: 76–79 (in Russian).
6. Van Wingerden J.J., De Mol B.A.J.M., Van Der Horst C.M.A.M. Defining post-sternotomy mediastinitis for clinical evidence-based studies. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2016; 24 (4): 355–363.
7. Oskretkov V.I., Gur'yanov A.A., Gankov V.A., Klimova G.I., Andreasyan A.R., Balatskiy D.V., Fedorov V.V., Maslikova S.A. Endokhirurgiya dobrokachestvennykh zabolevaniy i povrezhdeniy pishchevoda [Endosurgery of benign diseases and esophageal injuries]. *Khirurgiya*. 2016; 6: 47–51 (in Russian).
8. Nakano T., Onodera K., Ichikawa H., Kamei T., Taniyama Y., Sakurai T., Miyata G. Thoracoscopic primary repair with mediastinal drainage is a viable option for patients with Boerhaave's syndrome. *Journal of Thoracic Disease*. 2018; 10 (2): 784–789.
9. Peedikayil F.C. Antibiotics in Odontogenic Infections – An. Update. *Journal of Antimicrobial Agents*. 2016; 2: 117.
10. Soyly E., Erdil A., Sapmaz E., Somuk B., Akbulut N. Mediastinitis as complication of odontogenic infection: A case report. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019; 22 (6): 869–871.
11. Katanov E.S., Matveev V.Yu., Stolyarov S.I., Krasnov G.N., Mizurov N.A. Opyt lecheniya bol'nykh ostrym odontogennym gnoynym mediastinitom [Treating patients with acute odontogenic purulent mediastinitis]. *Prakticheskaya meditsina*. 2016; 4 (96): 102–106 (in Russian).
12. Stolyarov S.I., Dobrov A.V., Grigor'ev V.L., Lepeshkin A.P., Ryzhkov R.V. Spontannyye razryvy pishchevoda: voprosy diagnostiki i lecheniya [Spontaneous ruptures of the esophagus: Diagnosis and treatment]. *Zdravookhranenie Chuvashii*. 2018; 2: 53–60 (in Russian).
13. Zhuraev Sh.Sh., Shaykhiev E.U., Baytileuov T.A., Simon'yants K.E., Rakhimov E.R., Sadykov N.K., Smagulov A.M., Sarkytbay A.Zh. Khirurgicheskoe lechenie tyazhelykh povrezhdeniy pishchevoda i mediastinita [Surgical treatment of severe esophageal and mediastinitis damages]. *Vestnik ekstremnoy meditsiny*. 2011; 2: 5–7 (in Russian).
14. Ali J.T., Rice R.D., David E.A., Spicer J.D., Dubose J.J., Bonavina L., Siboni S., O'Callaghan T.A., Luo-Owen X., Harrison S., Ball C.G., Bini J. Perforated esophageal intervention focus (PERF) study: a multicenter examination of contemporary treatment. *Diseases of the Esophagus*. 2017; 30 (11): 1–8.
15. Rudenko V.I. K diagnostike ostrogo mediastinita [Diagnostics of acute mediastinitis]. *Klinicheskaya khirurgiya*. 1972; 2: 67–68 (in Russian).
16. Rusanova E.V., Nesterova M.V., Fomichev G.G., Malychenko N.V., Savitskaya K.I. Mikrobiologicheskaya otsenka effektivnosti kompleksa lecheniya bol'nykh s flegmonami chelyustno-litsevoy oblasti [Microbiological evaluation of the effectiveness of complex treatment of patients with maxillofacial region phlegmons]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2005; 8 (5): 102–109 (in Russian).
17. Parkhisenko Yu.A., Yurgelas I.V. Primenenie differentsirovannoy antimikrobnoy i nutritivno-metabolicheskoy terapii v kompleksnom lechenii bol'nykh ostrym perforatsionnym mediastinitom [Differentiated antimicrobial and nutritive-metabolic therapy in complex treatment of patients with acute perforation mediastinitis]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2009; 2 (1): 36–43 (in Russian).
18. Sulimanov R.A., Senichev D.V., Sulimanov R.R., Bondarenko S.V., Spasskiy E.S. Patogeneticheskie osobennosti lecheniya gnoynogo diffuznogo mediastinita pri patologii pishchevoda [Pathogenetic characteristics of treatment of purulent diffuse mediastinitis associated with esophageal pathology]. *Mezhdunarodnyy zhurnal meditsiny i psikhologii*. 2020; 3 (2): 137–142 (in Russian).
19. Sulimanov R.A., Senichev D.V., Sulimanov R.R. *Patent RF № 2474389* [RF patent No. 2474389]; 2003 (in Russian).

Received September 09, 2021; accepted November 12, 2021.

#### Information about the authors

**Senichev Dmitriy Viktorovich**, Teaching Assistant, Chair of Hospital Surgery, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. 173003, Russia, Velikiy Novgorod, Bol'shaya Sankt-Peterburgskaya St., 41; e-mail: sendv1@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8626-6664>.

**Sulimanov Ramil' Rushanovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Surgery, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. 173003, Russia, Velikiy Novgorod, Bol'shaya Sankt-Peterburgskaya St., 41; e-mail: srr.md.ts@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-0435>.

**Sulimanov Rushan Abdulkhakovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Hospital Surgery, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. 173003, Russia, Velikiy Novgorod, Bol'shaya Sankt-Peterburgskaya St., 41; e-mail: sulimanov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4345-286X>.

**Spasskiy Evgeniy Sergeevich**, Teaching Assistant, Chair of Hospital Surgery, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. 173003, Russia, Velikiy Novgorod, Bol'shaya Sankt-Peterburgskaya St., 41; e-mail: rbk1988@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9537-1271>.

**Rebinok Anatoliy Vladimirovich**, Senior Lecturer, Chair of Human Morphology, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. 173003, Russia, Velikiy Novgorod, Bol'shaya Sankt-Peterburgskaya St., 41; e-mail: s157743@std.novsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1941-3556>.

#### For citation

Senichev D.V., Sulimanov R.R., Sulimanov R.A., Spasskiy E.S., Rebinok A.V. Sposob preduprezhdeniya gnoyno-nekroticheskogo vospaleniya tkaney torakotomnoy rany pri lechenii gnoynogo mediastinita s ispol'zovaniem programirovannoy retorakotomii [Prevention of purulent-necrotic inflammation of thoracotomy wound tissues in the treatment of purulent mediastinitis with programmed rethoracotomy]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 4: 113–122. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-113-122 (in Russian).

# ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.014

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-123-131

## СООТНОШЕНИЕ СУММАРНОЙ МЕДЛЕННОЙ И СВЕРХМЕДЛЕННОЙ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ПРИ ГИПОКСИИ

А.Б. Иванов, И.Х. Борукаева, А.А. Моллов,  
З.Х. Абазова, К.Ю. Шагумов

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»,  
г. Нальчик, Россия

*Цель работы – выявление изменений суммарной медленной и сверхмедленной биоэлектрической активности полушарий головного мозга у детей в возрасте от 8 до 11 лет в условиях нормального и сниженного парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе.*

*Материалы и методы. Обследовано 82 ребенка 8–11-летнего возраста. Регистрация ЭЭГ осуществлялась на комплексной отечественной установке «Телепат-103» с компьютерной обработкой результатов. Медленные потенциалы фиксировались с помощью специального компьютерного комплекса для исследования уровня постоянных потенциалов (УПП) и энергозатрат головного мозга «Нейроэнергон». Гипоксические условия создавались аппаратом «Гипоксикатор» фирмы Trade Medical. Выбор содержания кислорода в тестирующей гипоксической смеси (14 % O<sub>2</sub>) основывался на результатах проведенного до комплексного обследования трехступенчатого гипоксического теста.*

*Результаты. У детей от 8 до 11 лет действие гипоксии на головной мозг приводит к возрастанию индекса и амплитуды дельта-колебаний и убыванию числа альфа-волн. Полученные результаты говорят о том, что большее значение имеет не столько усиление кровоснабжения головного мозга при гипоксии, сколько обеспечение мозга достаточным, соответствующим его потребностям, количеством кислорода, а также о роли чувствительности организма к гипоксии. При воздействии гипоксии у детей этого возраста наблюдается возрастание уровня постоянных потенциалов в исследуемых областях головного мозга. При низких фоновых значениях уровня постоянных потенциалов отмечается возрастание электрической активности при нормобарической гипоксии. Возрастание медленной электрической активности головного мозга происходит из-за того, что изменяется энергообеспечение головного мозга по биохимическим показателям энергетического обмена. Действие кратковременной гипоксии сопровождается одновременным возрастанием медленноволновой активности за счет дельта-активности и УПП у детей от 8 до 11 лет.*

*Выводы. Таким образом, можно говорить о том, что формируется своеобразная картина функциональной активности с одновременными тормозными явлениями в коре, что может являться отражением развития особого состояния центральной нервной системы.*

**Ключевые слова:** уровень постоянных потенциалов, электроэнцефалография, гипоксия, адаптация к гипоксии.

**Введение.** Анализ проведенных исследований последних лет показал, что биоэлектрическая активность головного мозга и уровни психических функций являются отображением функционального состояния коры больших полушарий головного мозга, степени логического и функционального развития структур головного мозга [1].

С момента открытия в 1926 г. немецким врачом Гансом Бергером метод электроэнцефалографии стал широко использоваться для описания биоэлектрической активности различных долей коры больших полушарий головного мозга [1–3]. Немалое значение для мониторинга состояния головного мозга имеет исследование его энергетического об-

мена при помощи метода регистрации уровня постоянных потенциалов (УПП), отражающего сверхмедленные физиологические процессы и расширяющего представления о функциональном состоянии различных подкорковых образований [4–13].

В литературе имеется достаточно много данных о биологической активности головного мозга у подростков, а также лиц зрелого и пожилого возраста в норме и патологии [14–22], но сведений об изменениях биоэлектрической активности мозга у детей значительно меньше. Также мало данных об особенностях уровня постоянных потенциалов головного мозга, которые позволяют судить о корково-подкорковых взаимоотношениях и их изменениях у детей при гипоксии.

Все перечисленное определяет актуальность исследования соотношения суммарной медленной биоэлектрической активности различных областей коры больших полушарий и сверхмедленной биоэлектрической активности головного мозга у детей при гипоксии.

**Цель исследования.** Выявление корреляции между суммарной медленной и сверхмедленной биоэлектрической активностью полушарий головного мозга в нормоксических и гипоксических условиях у детей от 8 до 11 лет.

**Материалы и методы.** Обследовано 82 ребенка 8–11-летнего возраста. Регистрация ЭЭГ осуществлялась на комплексной отечественной установке «Телепат-103» с компьютерной обработкой результатов. Регистрация медленных потенциалов производилась с помощью специального компьютерного комплекса «Нейроэнергон», который используется для исследования постоянных потенциалов и энергозатрат головного мозга. Измерение УПП осуществлялось при монополярном отведении с использованием хлорсеребряных электродов. Активные электроды фиксировались на поверхности волосистой части головы по сагиттальной линии – в лобном (Fz), центральном (Cz), затылочном (Oz), а также левом и правом височных отделах (Td и Ts соответственно). Гипоксические условия создавались аппаратом «Гипоксикатор» фирмы Trade Medical («Горный воздух»). Выбор содержания кислорода в гипоксической смеси (14 %) основывался на результатах проведенного до

комплексного обследования двухступенчатого гипоксического теста. Было выбрано то содержание O<sub>2</sub> во вдыхаемой гипоксической смеси, при котором при недостатке кислорода физиологические механизмы компенсации остаются активными.

Исследования проводились в два этапа. На первом этапе обследование детей осуществлялось в нормоксических условиях, на втором – при нормобарической гипоксии.

Цифровые материалы, приведенные в данной работе, обрабатывались вариационно-статистическими методами. Уровень значимости оценивался по *t*-критерию Стьюдента с использованием квадратической формулы расчета ошибки средней величины [1]:  $m_M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ , где  $\sigma$  – стандартное отклонение,  $M$  – среднее арифметическое,  $n$  – выборка,  $m$  – ошибка средней.

Критерий достоверности разности вычислялся по формуле  $t_D = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$ . Значения

критерия достоверности разности ( $t_D$ ) определялись при трех уровнях вероятности ( $P$ ) и разных числах степеней свободы ( $\nu$ ). Число степеней свободы вычислялось по формуле  $\nu = n - 1$ .

**Результаты и обсуждение.** Доминирующим ритмом на ЭЭГ у детей 8–11 лет является медленная биоэлектрическая активность – дельта- и тета-активность. В лобных отделах коры головного мозга у исследуемых детей суммарная медленная активность (тета- и дельта-ритмов) составляет около  $70 \pm 0,1$  % био-потенциалов ЭЭГ. Важно отметить, что у испытуемых в париетальных отделах коры головного мозга средние значения альфа-ритма не превышают  $38 \pm 0,1$  %.

Активность дельта-ритма возрастает в правой лобной доле и снижается в продольном лобно-затылочном направлении.

Индекс тета-ритма изменяется в диапазоне от 21 до 29 % и распределяется в лобно-затылочном направлении относительно равномерно, однако в центральной доле значение этого индекса максимально.

Анализируя полученные результаты, можно сказать, что биоэлектрическая активность лобных долей отличается превалированием медленных биоритмов и их несиммет-

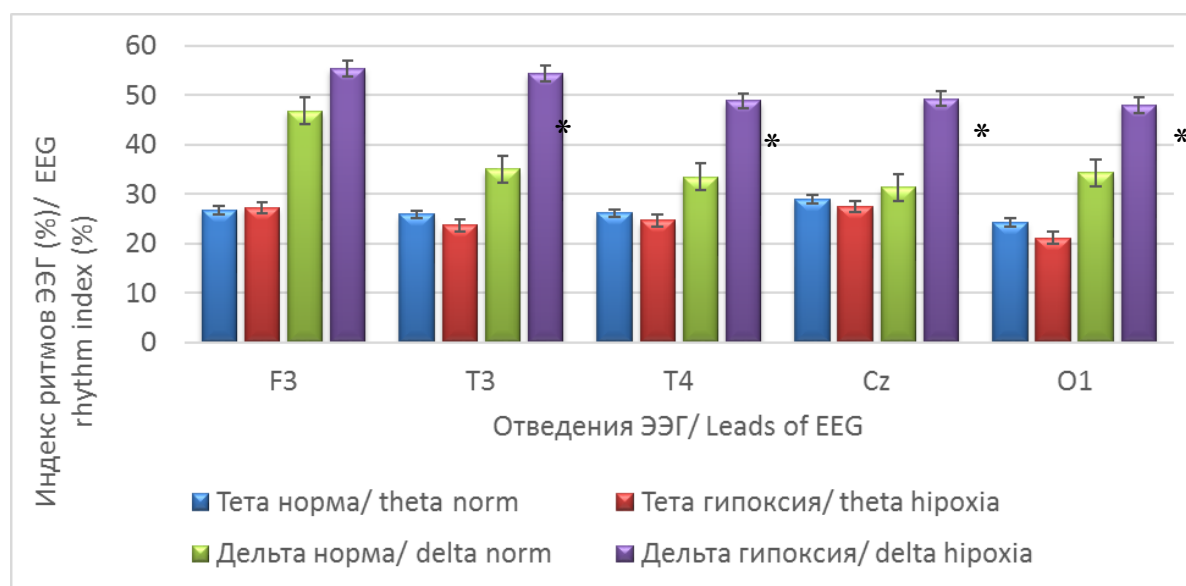
ричным распределением в правой и левой лобных долях. В височных долях коры головного мозга также преобладают медленные колебания за счет возрастания индекса альфа-ритма и убывания индекса дельта-ритма, по сравнению с показателями в лобных долях. В теменных долях роль альфа-ритма в биоэлектрической активности повышается. Индекс альфа-ритма в правой и левой теменных долях оказывается наивысшим. Вместе с тем необходимо отметить, что в этих долях коры альфа-ритм не является преобладающим, так как сумма индексов медленных ритмов колеблется от 50 до 57 %. В центральной области коры также доминирует медленноволновая активность.

В затылочных долях коры головного мозга у исследуемых детей, при том что медленная активность оказывается преобладающей, индекс альфа-ритма почти так же высок,

как и в париетальных долях коры, и суммарная активность медленных волн составляет не менее  $66 \pm 0,02$  % общей биоэлектрической активности затылочных долей.

Действие кратковременной гипоксии у детей 8–11 лет привело к усилению дельта-ритма – медленноволновой электрической активности. При вдыхании воздуха с 14 % кислорода в лобных и затылочных долях отмечается увеличение доли дельта-активности и уменьшение доли альфа-активности. Индексы бета- и тета-ритмов остаются без существенных изменений.

У детей снижение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе усиливает преобладание индексов суммарной медленноволновой активности по сравнению с быстрочастотной в результате увеличения индекса дельта-волн, в то время как индекс тета-активности не изменяется (рис. 1).



**Рис. 1.** Изменение индекса дельта- и тета-волн у детей 8–11 лет при нормоксии и действии гипоксии.  
\* – различия достоверны по сравнению с показателями до гипоксии ( $p \leq 0,05$ )

**Fig. 1.** EEG rhythm index in 8-11-year-old children with hypoxia and in norm  
\* – the differences are significant in comparison with the indicators before hypoxia ( $p \leq 0.05$ )

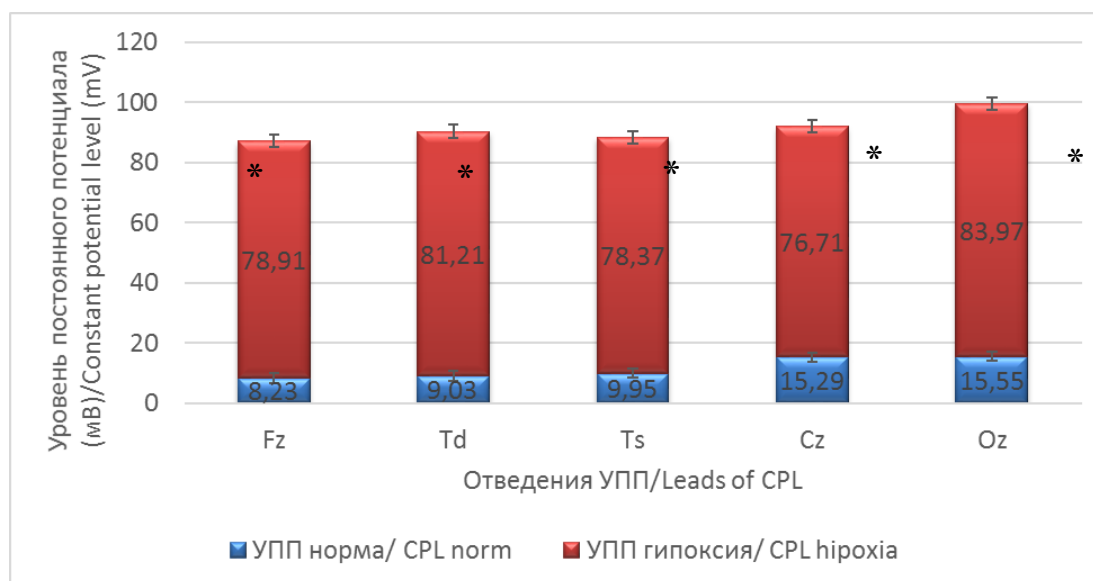
У обследуемых детей 8–11 лет средний уровень постоянных потенциалов и их распределение в условиях нормоксии качественно разнотипны. По результатам анализа постоянных потенциалов различных областей головного мозга обследованные были разделены на

три группы. В первой группе показатели УПП наиболее стабильны. Анализ средних значений УПП, зарегистрированных с поверхности головы у детей второй группы, показал, что амплитуда постоянных потенциалов у этих детей характеризуется достаточно высокими показателями.

телями – от 50,49 до 54,29 мВ. У детей третьей группы УПП отличаются сниженными показателями амплитуд в отрицательном диапазоне.

Анализ уровня и распределения постоянных потенциалов у детей при вдыхании воздуха с 14 % O<sub>2</sub> показал, что при воздействии гипоксии наблюдается возрастание УПП во всех исследуемых областях. В первой группе воздействие кратковременной гипоксии вы-

зывает значительное увеличение УПП во всех отведениях с равномерным их распределением в лобно-затылочном направлении. Так, если в нормоксических условиях УПП колеблются в диапазоне от 8,23 до 15,55 мВ с учетом всех отведений, то после гипоксического воздействия наблюдается повышение уровня постоянных потенциалов до 78,91±0,01 и 83,97±0,02 мВ (рис. 2).



**Рис. 2.** Изменение УПП у детей 8–11 лет при нормоксии и гипоксии.

\* – различия достоверны по сравнению с показателями до гипоксии ( $p \leq 0,05$ )

**Fig. 2.** Constant potential level in 8–11-year-old children with hypoxia and in norm

\* – the differences are significant in comparison with the indicators before hypoxia ( $p \leq 0.05$ )

УПП увеличиваются в 5–10 раз в сравнении с теми, что наблюдались в нормоксических условиях. Максимальное увеличение наблюдается в височной и лобной долях, однако фоновые значения в центральной и затылочной долях выше.

Во II группе обследуемых детей действие гипоксии повлекло за собой возрастание УПП в затылочной области на 22±0,01 % и в центральной области на 26±0,02 % в сравнении с нормоксией. В правой и левой височных долях вдыхание гипоксической смеси привело к увеличению УПП на 21±0,01 и 24±0,02 % соответственно, а в лобной доле – на 26±0,01 %.

В III группе, характеризующейся минимальными фоновыми показателями, вдыхание гипоксической смеси сопровождается резким увеличением УПП во всех отведениях.

Итак, действие гипоксии на головной мозг выявило разные изменения постоянных потенциалов в нём. Характерно, что чем больше фоновые показатели постоянных потенциалов, тем меньше увеличение УПП наблюдается при гипоксии.

**Заключение.** Существенные дополнения представлений о корково-подкорковых взаимоотношениях и их изменениях в процессе возрастного развития были сделаны нами при исследовании медленной и сверхмедленной биоэлектрической активности мозга. У детей 8–11 лет гипоксическое воздействие приводит к увеличению индекса дельта-активности со снижением ее амплитуды. Полученные результаты исследований наглядно подтверждают значение не столько усиления кровотока в головном мозге при гипоксии, сколько

обеспечения его достаточным, соответствующим его потребностям, количеством кислорода, а также роль чувствительности организма к гипоксии. Под воздействием гипоксии у детей этого возраста наблюдается возрастание уровня постоянных потенциалов в исследуемых областях головного мозга. Это можно расценить как проявление стресса при гипоксическом воздействии. При низких фоновых значениях уровня постоянных потенциалов отмечается возрастание электрической активности при нормобарической гипоксии.

Полученные результаты показали, что при нормобарической гипоксии (14 % O<sub>2</sub>) УПП в исследуемых областях поверхности головы у детей возрастают, что вновь подтверждает функциональную разнородность электроэнцефалографических показателей и сверхмедленных потенциалов головного мозга. Считаем,

что возрастание медленной электрической активности мозга происходит из-за того, что изменяется энергообеспечение головного мозга по биохимическим показателям энергетического обмена. Действие кратковременной гипоксии сопровождается одновременным возрастанием суммарной медленноволновой активности за счет дельта-активности и УПП у детей 8–11 лет. Таким образом, вырисовывается определенная картина функциональной активности с одновременными тормозными явлениями в коре головного мозга, что может, по нашему мнению, являться отображением развития особого состояния центральной нервной системы. Выявлена закономерность увеличения самой медленной дельта-активности и УПП при действии гипоксии у детей 8–11 лет.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Гуляев С.А. Электроэнцефалографическое исследование в клинике: проблема современной классификации. Русский журнал детской неврологии. 2014; VIII–IX (1): 35–41.
2. Русалова М.Н. Фронтально-окципитальная асимметрия мощности тета-ритма ЭЭГ человека. Асимметрия. 2018; 12 (3): 20–30.
3. Пантелева М.В., Фирсов К.В., Котов А.С. Данные об информативности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга у пациентов взрослого возраста, страдающих эпилепсией. Тезисы конгресса с международным участием «XXI Давиденковские чтения». 26–27 сентября 2019. Санкт-Петербург; 2019: 240.
4. Аракелян А.С., Долецкий А.Н. Изменение уровня постоянного биоэлектрического потенциала мозга при эмоциональных и физических нагрузках. Тезисы докладов XXII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова. 16–20 сентября 2013. Волгоград; 2013: 33.
5. Бедерева Н.С., Гезалова Н.В., Шилов С.Н. Особенности нейрометаболических реакций и активационных процессов коры головного мозга у младших школьников с различными темпераментными характеристиками в условиях школьных нагрузок. Сибирский вестник специального образования. 2013; 1 (9): 25–37.
6. Грибанов А.В., Аникина Н.Ю., Гудков А.Б. Церебральный энергообмен как маркер адаптивных реакций человека в природно-климатических условиях арктической зоны Российской Федерации. Экология человека. 2018; 8: 32–40.
7. Депутат И.С., Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В., Большевидцева И.Л., Старцева Л.Ф. Анализ распределения уровня постоянного потенциала головного мозга в оценке функционального состояния организма (обзор). Экология человека. 2015; 10: 27–36.
8. Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В. Особенности распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у младших школьников, проживающих на Европейском Севере России. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». 26–27 ноября 2015. Санкт-Петербург; 2015: 60–62.
9. Макаренко В.А. Регистрация уровня постоянного потенциала как способ прогнозирования интенсивности болевого синдрома. Вестник интенсивной терапии. 2016; 1: 100–103.
10. Аникина Н.Ю. Изменения уровня постоянного потенциала у студенток северного вуза при локальном охлаждении кисти в водной среде. Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты. 2016; 24: 8–12.

11. Суворов Н.Б. Ритмы головного мозга и кардиореспираторные ритмы при нефармакологических нагрузках. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». 26–27 ноября 2015. Санкт-Петербург; 2015: 6–48.
12. Боравова А.И., Городенский Н.Г., Шармина С.Л. Уровень постоянного потенциала головного мозга подростков с разным состоянием школьных знаний. Асимметрия. 2020; 14 (2): 42–50.
13. Боравова А.И. Взаимосвязь темперамента с фоновыми показателями уровня постоянного потенциала головного мозга в раннем подростковом возрасте. Асимметрия. 2020; 14 (3): 16–29.
14. Потемкина А.М., Дружинин А.П. Возможности прогнозирования эпилептического приступа посредством анализа ЭЭГ с использованием оценки характеристик нелинейных параметров ЭЭГ-сигнала. Материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию кафедры педиатрии. 25 мая 2020. Петрозаводск; 2020: 72–73.
15. Хацуков Б.Х., Иванов А.Б. Автоматизированный анализ использования нормобарической интервальной гипоксии у детей и подростков при миопии. Нальчик; 2014. 268.
16. Морякина С.В., Хатуева Я.Р., Абумуслимов С.С. Гендерные особенности амплитуды основных ритмов ЭЭГ у студентов ЧГУ при фоновой регистрации ЭЭГ. Концепт. 2017; 39: 4141–4145. URL: <http://e-koncept.ru/2017/971155.htm> (дата обращения: 25.03.2021).
17. Грибанов А.В., Джос Ю.С. Половые различия спектральных характеристик фоновой ЭЭГ у детей младшего школьного возраста. Вестник РАМН. 2016; 71 (1): 52–60.
18. Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Шхагумов К.Ю. Возрастные особенности циркуляторно-метаболического обеспечения головного мозга у детей и подростков при гипоксии. Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. 18–22 сентября 2017. Воронеж; 2017: 1502.
19. Бойцова Ю.А. Сравнительное исследование количественных характеристик ЭЭГ и сверхмедленной активности мозга человека в диапазоне секундных колебаний: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербург; 2007. 17.
20. Kurkin S.A., Grubov V.V., Maksimenko V.A., Pitsik E.N., Khramova M.V., Hramov A.E. System for monitoring and adjusting the learning process of primary schoolchildren based on the EEG data analysis. Information and Control Systems. 2020; 5 (108): 50–61.
21. Сороко С.И. Общие закономерности формирования волновой структуры паттерна ЭЭГ у детей и подростков, проживающих в условиях Европейского Севера. Физиология человека. 2015; 41 (4): 1–11.
22. Brown T.T., Jernigan T.L. Brain Development During the Preschool Years. Neuropsychol. Rev. 2012; 22 (4): 313–333.

Поступила в редакцию 26.04.2021; принята 07.07.2021.

#### 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». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. И. Арманд, 1; e-mail: [abivanov@rambler.ru](mailto: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». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. И. Арманд, 1; e-mail: [irborukaeva@yandex.ru](mailto:irborukaeva@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-228X>.

**Молов Анзор Аскербиевич** – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. И. Арманд, 1; e-mail: [anzor-m@yandex.ru](mailto:anzor-m@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9920-5289>.

**Абазова Залина Хасановна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. И. Арманд, 1; e-mail: [zalina.abazova@mail.ru](mailto: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». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. И. Арманд, 1; e-mail: kazbek07\_07@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3671-481X>.

#### Образец цитирования

Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Моллов А.А., Абазова З.Х., Шхагумов К.Ю. Соотношение суммарной медленной и сверхмедленной биоэлектрической активности головного мозга у детей при гипоксии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 123–131. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-123-131.

## RATIO OF TOTAL SLOW AND SUPER SLOW CEREBRAL BIOELECTRICAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH HYPOXIA

A.B. Ivanov, I.Kh. Borukaeva, A.A. Molov, Z.Kh. Abazova, K.Yu. Shkhagumov

Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

*The aim of the study is to identify changes in the total slow and super slow bioelectric activity of the cerebral hemispheres in 8–11-year-old children under reduced oxygen partial pressure in the inhaled air and in norm.*

*Materials and Methods. The authors examined 82 8–11-year-old children. EEG registration was carried out on a complex Russian device "Telepat-103" with computer processing of the results. Slow potentials were recorded using a special computer complex for studying constant potential level (CPL) and cerebral energy consumption "Neuroenergon". Hypoxia was created by a special medical device "Hypoxicator" (Trade Medical). The choice of the oxygen content in the test hypoxic mixture (14 % O<sub>2</sub>) was based on the results of a three-stage hypoxic test carried out before the complex examination.*

*Results. Hypoxia increases the index and amplitude of delta oscillations and decreases the number of alpha waves in 8–11-year-old children. The results obtained indicate that it is more important to provide the brain with a sufficient amount of oxygen corresponding to its needs than simply to increase the brain blood supply during hypoxia. The study also indicates the contribution of the body's sensitivity to hypoxic response. Under hypoxia, an increase in the constant potential level in the studied brain areas is observed in 8–11-year-old children. An increase in electrical activity during normobaric hypoxia is noted at low baseline values of constant potential level. An increase in the slow electrical brain activity occurs due to the change of brain energy supply according to the biochemical indicators of energy metabolism. Short-term hypoxia is accompanied by a simultaneous increase in slow-wave activity due to delta activity and CPL in 8–11-year-old children.*

*Conclusion. Thus, we can say that a picture of functional brain activity with simultaneous inhibitory phenomena in the cortex is formed. It may reflect the development of a special state of the central nervous system.*

*Key words: constant potential level, electroencephalography, hypoxia, adaptation to hypoxia.*

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

#### References

1. Gulyaev S.A. Elektroentsefalograficheskoe issledovanie v klinike: problema sovremennoy klassifikatsii [Clinical electroencephalographic study: Problems of modern classification]. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii*. 2014; VIII–IX (1): 35–41 (in Russian).
2. Rusalova M.N. Fronto-oktsipital'naya asimmetriya moshchnosti teta-ritma EEG cheloveka [Front-occipital asymmetry of the theta-rhythm power in human EEG]. *Asimmetriya*. 2018; 12 (3): 20–30 (in Russian).
3. Panteleeva M.V., Firsov K.V., Kotov A.S. Dannye ob informativnosti rutinnoy EEG i nochnogo EEG-videomonitoringa u patsientov vzroslogo vozrasta, stradayushchikh epilepsiy [Data on the informative value of routine EEG and nighttime EEG video monitoring in adult patients with epilepsy]. *Tezisy kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «XXI Davidenkovskie chteniya»* [Proceedings of the congress with international participation "21<sup>st</sup> Davidenkov readings"]. September 26–27, 2019. St. Petersburg; 2019: 240 (in Russian).

4. Arakelyan A.S., Doletskiy A.N. Izmenenie urovnya postoyannogo bioelektricheskogo potentsiala mozga pri emotsional'nykh i fizicheskikh nagruzkakh [Changes in the level of cerebral constant bioelectric potential under emotional and physical stress]. *Tezisy dokladov XXII s"ezda Fiziologicheskogo obshchestva imeni I.P. Pavlova* [Proceedings of the 22<sup>nd</sup> Congress of the Physiological Society named after I.P. Pavlov]. September 16–20, 2013. Volgograd; 2013: 33 (in Russian).
5. Bedereva N.S., Gezalova N.V., Shilov S.N. Osobennosti neyrometabolicheskikh reaktsiy i aktivatsionnykh protsessov kory golovnogogo mozga u mladshikh shkol'nikov s razlichnymi temperamentnymi kharakteristikami v usloviyakh shkol'nykh nagruzok [Neurometabolic reactions and activation processes of the cerebral cortex in primary schoolchildren of various tempers under school stress]. *Sibirskiy vestnik spetsial'nogo obrazovaniya*. 2013; 1 (9): 25–37 (in Russian).
6. Griбанov A.V., Anikina N.Yu., Gudkov A.B. Tserebral'nyy energoobmen kak marker adaptivnykh reaktsiy cheloveka v prirodno-klimaticheskikh usloviyakh arkticheskoy zony Rossiyskoy Federatsii [Cerebral energy exchange as a marker of human adaptive reactions in the natural and climatic conditions of the Arctic zone of the Russian Federation]. *Ekologiya cheloveka*. 2018; 8: 32–40 (in Russian).
7. Deputat I.S., Nekhoroshkova A.N., Griбанov A.V., Bol'shevidtseva I.L., Startseva L.F. Analiz raspredeleniya urovnya postoyannogo potentsiala golovnogogo mozga v otsenke funktsional'nogo sostoyaniya organizma (obzor) [Analysis of the distribution of the constant potential level of the brain in assessing functional body state (review)]. *Ekologiya cheloveka*. 2015; 10: 27–36 (in Russian).
8. Nekhoroshkova A.N., Griбанov A.V. Osobennosti raspredeleniya urovnya postoyannogo potentsiala golovnogogo mozga u mladshikh shkol'nikov, prozhivayushchikh na Evropeyskom Severe Rossii [Peculiarities of the distribution of the constant potential level of the brain in junior schoolchildren living in the European North of Russia]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Klinicheskaya neyrofiziologiya i neyrorabilitatsiya»* [Proceedings of the science-to-practice conference with international participation "Clinical neurophysiology and neurorehabilitation"]. November 26–27, 2015. St. Petersburg; 2015: 60–62 (in Russian).
9. Makarenko V.A. Registratsiya urovnya postoyannogo potentsiala kak sposob prognozirovaniya intensivnosti bolevoogo sindroma [Registration of the constant potential level as a way to predict pain syndrome intensity]. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2016; 1: 100–103 (in Russian).
10. Anikina N.Yu. Izmeneniya urovnya postoyannogo potentsiala u studentok severnogo vuza pri lokal'nom okhlazhdenii kisti v vodnoy srede [Changes in the constant potential level among female students of a northern university during local hand cooling in water]. *Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya: problemy i rezul'taty*. 2016; 24: 8–12 (in Russian).
11. Suvorov N.B. Ritmy golovnogogo mozga i kardiorespiratornye ritmy pri nefarmakologicheskikh nagruzkakh [Brain rhythms and cardiorespiratory rhythms under non-pharmacological stress]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Klinicheskaya neyrofiziologiya i neyrorabilitatsiya»* [Proceedings of the science-to-practice conference with international participation "Clinical neurophysiology and neurorehabilitation"]. November 26–27, 2015. St. Petersburg; 2015: 6–48 (in Russian).
12. Boravova A.I., Gorodenskiy N.G., Sharmina S.L. Uroven' postoyannogo potentsiala golovnogogo mozga podrostkov s raznym sostoyaniem shkol'nykh znaniy [Cerebral constant potential level in adolescents with a different knowledge]. *Asimetriya*. 2020; 14 (2): 42–50 (in Russian).
13. Boravova A.I. Vzaimosvyaz' temperamenta s fonovymi pokazatelyami urovnya postoyannogo potentsiala golovnogogo mozga v rannem podrostkovom vozraste [The relationship of temper with baseline parameters of cerebral constant potential level in early adolescence]. *Asimetriya*. 2020; 14 (3): 16–29 (in Russian).
14. Potemina A.M., Druzhinin A.P. Vozmozhnosti prognozirovaniya epilepticheskogo pristupa posredstvom analiza EEG s ispol'zovaniem otsenki kharakteristik nelineynykh parametrov EEG-signalov [Prediction of an epileptic seizure by EEG analysis using characteristics of nonlinear EEG signal parameters]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 55-letiyu kafedry pediatrii* [Proceedings of the science-to-practice conference dedicated to the 55<sup>th</sup> anniversary of the department of pediatrics.]. May 25, 2020. Petrozavodsk; 2020: 72–73 (in Russian).
15. Khatsukov B.Kh., Ivanov A.B. Avtomatizirovannyy analiz ispol'zovaniya normobaricheskoy interval'noy gipoksii u detey i podrostkov pri miopii [Automated analysis of normobaric interval hypoxia in children and adolescents with myopia]. *Nal'chik*; 2014. 268 (in Russian).

16. Moryakina S.V., Khatueva Ya.R., Abumuslimov S.S. Gendernye osobennosti amplitudy osnovnykh ritmov EEG u studentov ChGU pri fonovoy registratsii EEG [Gender characteristics of the main EEG rhythm amplitude in students of Chuvash State University with background EEG registration]. *Kontsept.* 2017; 39: 4141–4145. Available at: <http://e-koncept.ru/2017/971155.htm> (assessed: March 25, 2021) (in Russian).
17. Griбанov A.V., Dzhos Yu.S. Polovye razlichiya spektral'nykh kharakteristik fonovoy EEG u detey mladshego shkol'nogo vozrasta [Sex differences in the spectral characteristics of the background EEG in children of primary school age]. *Vestnik RAMN.* 2016; 71 (1): 52–60 (in Russian).
18. Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Shkhagumov K.Yu. Vozrastnye osobennosti tsirkulyatorno-metabolicheskogo obespecheniya golovnogogo mozga u detey i podrostkov pri gipoksii [Age characteristics of cerebral circulatory-metabolic supply in children and adolescents with hypoxia]. *Materialy XXIII s"ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova* [Proceeding of the 23rd Congress of the Physiological Society named after I.P. Pavlov]. September 18–22, 2017. Voronezh; 2017: 1502 (in Russian).
19. Boytsova Yu.A. *Sravnitel'noe issledovanie kolichestvennykh kharakteristik EEG i sverkhmedlennoy aktivnosti mozga cheloveka v diapazone sekundnykh kolebaniy* [Comparative study of the EEG quantitative characteristics and cerebral super slow activity in the range of second fluctuations]: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Sankt-Peterburg; 2007. 17 (in Russian).
20. Kurkin S.A., Grubov V.V., Maksimenko V.A., Pitsik E.N., Khramova M.V., Hramov A.E. System for monitoring and adjusting the learning process of primary schoolchildren based on the EEG data analysis. *Information and Control Systems.* 2020; 5 (108): 50–61.
21. Soroko S.I. Obshchie zakonomernosti formirovaniya volnovoy struktury patterna EEG u detey i podrostkov, prozhivayushchikh v usloviyakh Evropeyskogo Severa [Formation of the wave structure of the EEG pattern in children and adolescents living in the European North]. *Fiziologiya cheloveka.* 2015; 41 (4): 1–11 (in Russian).
22. Brown T.T., Jernigan T.L. Brain Development During the Preschool Years. *Neuropsychol. Rev.* 2012; 22 (4): 313–333.

*Received April 26, 2021; accepted July 07, 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 HM. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, I. Armand St., 1; e-mail: [abivanov@rambler.ru](mailto: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 HM. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, I. Armand St., 1; e-mail: [irborukaeva@yandex.ru](mailto:irborukaeva@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-228X>.

**Molov Anzor Askerbievich**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after HM. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, I. Armand St., 1; e-mail: [anzor-m@yandex.ru](mailto:anzor-m@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9920-5289>.

**Abazova Zalina Khasanovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after HM. Berbekov". 360000, Russia, Nalchik, I. Armand St., 1; e-mail: [zalina.abazova@mail.ru](mailto: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 HM. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, I. Armand St., 1; e-mail: [kazbek07\\_07@mail.ru](mailto:kazbek07_07@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3671-481X>.

### For citation

Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Molov A.A., Abazova Z.Kh., Shkhagumov K.Yu. Sootnoshenie summarnoy medlennoy i sverkhmedlennoy bioelektricheskoy aktivnosti golovnogogo mozga u detey pri gipoksii [Ratio of total slow and super slow cerebral bioelectrical activity in children with hypoxia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2021; 4: 123–131. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-123-131 (in Russian).

УДК 612.273.2:612.179

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-132-142

## КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

М.И. Бочаров, А.С. Шилов

ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения РАН»,  
г. Сыктывкар, Россия

*Несмотря на имеющиеся многочисленные сведения о деятельности сердца при острой нормобарической гипоксии (ОНГ), данные о ведущих компонентах ЭКГ и критериях прогнозирования их отклонений при разной степени ОНГ и в зависимости от ее длительности отсутствуют.*

*Цель работы – определить ведущие компоненты ЭКГ и зависимости их отклонений от исходных величин при разных степенях острой нормобарической гипоксии и в зависимости от её длительности у здорового человека.*

*Материалы и методы. С помощью ЭКГ (7 параметров) и оксигеметрии определены сдвиги их показателей у мужчин (18–26 лет) двух групп при легкой (14,5 %  $O_2$ ,  $n_1=30$ ) и средней (12,3 %  $O_2$ ,  $n_2=29$ ) ОНГ в течение 20 мин. Материал обработан с помощью программного пакета Statistica 10.0. Определяли нормальность распределения, применяли факторный анализ, корреляцию, регрессию.*

*Результаты. При всех степенях ОНГ ведущий фактор включал QT, T<sub>1</sub>II и (с одним исключением) RR. При легкой ОНГ 1-й фактор на 5-й мин воздействия дополняется P<sub>1</sub>II, а при средней ОНГ на 20-й мин – P<sub>1</sub>II. Вторым по весомости фактор при легкой ОНГ на 5-й и 20-й мин определяется V<sub>A<sub>R</sub></sub> и RII, на 10-й мин – V<sub>A<sub>R</sub></sub>, а при средней ОНГ на 5-й мин – P<sub>1</sub>II, на 10-й мин – RII и V<sub>A<sub>R</sub></sub>, на 20-й мин – V<sub>A<sub>L</sub></sub>. Показано, что при легкой ОНГ от исходных данных достоверно зависят отклонения P<sub>1</sub>II, RII, V<sub>A<sub>R</sub></sub> и RR, при средней ОНГ такая зависимость наблюдается для RR и QT на 5-й и 10-й мин, для RII на 10-й и 20-й мин и для P<sub>1</sub>II на 20-й мин.*

*Выводы. Основными маркерами биоэлектрических процессов сердца при ОНГ являются QT, T<sub>1</sub>II и RR, остальные параметры отличаются вариабельностью. Возможность прогноза отклонений параметров ЭКГ по их исходным величинам зависит от степени ОНГ.*

**Ключевые слова:** человек, гипоксия, оксигеметрия, электрокардиография, факторный, корреляционный, регрессионный анализы.

**Введение.** Исследования влияния острой нормобарической гипоксии (ОНГ) на деятельность системы кровообращения человека до сих пор сохраняют своё научное и прикладное значение. Подтверждением этому является все большее применение моделирования гипоксии в физиологии и медицине [1–8]. Обосновываются режимы применения интервальных нормобарических гипоксических тренировок в спортивной практике и профилактике [9], в клинике при разной патологии [10]. При этом особое место отводится изучению ответной реакции деятельности сердца и его вегетативного контроля в условиях острой гипоксии [1, 2, 5].

Одним из распространенных и востребованных методов исследования является электрокардиография (ЭКГ) [11]. В отдельных случаях диагностики состояния миокарда исполь-

зуются те или иные параметры ЭКГ: вольтаж комплекса QRS, Афинский счетчик (QRS score), зубцы S, T, сегмент ST, интервал QT, его скорректированное значение (QTc) и дисперсия, а также вариабельность сердечного ритма (BCP) [12–16], которые не всегда отличаются достаточной информативностью. Вместе с этим практически отсутствуют сведения о доминирующих компонентах ЭКГ в общей картине изменчивости организации биоэлектрических процессов сердца и информативных критериях прогнозирования их отклонений у здорового человека при разной степени острой гипоксии и развивающейся гипоксемии.

**Цель исследования.** Математически определить ведущие параметры (критерии) ЭКГ и зависимости их отклонений от исходных величин при разной степени острой нормо-

барической гипоксии и в зависимости от её длительности у здорового человека.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие две группы ( $n_1=30$  и  $n_2=29$ ) здоровых молодых мужчин (18–26 лет). Исследования проводились в зимний период (январь-февраль) с интервалом 1 год между группами. Ранее нами было показано, что испытуемые обеих групп в среднем не отличались по возрасту, длине и массе тела, артериальному давлению крови [17].

Процедура исследования включала регистрацию параметров ЭКГ при относительном покое в положении лежа на кушетке, затем при дыхании воздухом, обедненным кислородом, в течение 20 мин. В первой серии ОНГ соответствовала дыханию воздухом с содержанием кислорода  $14,5 \pm 0,16$  %, а во второй серии –  $12,3 \pm 0,14$  %. В первом случае выраженность ОНГ оценивалась как легкая, во втором – как средняя степень гипоксии [18].

Обеднение воздуха  $O_2$  осуществлялось с помощью модифицированного (свидетельство на полезную модель № 24098 от 27.07.2002) кислородного концентратора Onyx PSA Oxygen Generator (AirSer Corporation, США). Содержание  $O_2$  в газовой смеси определялось анализатором OxiQuant B (EnviteC, Германия). Для контроля за изменением оксигенации крови ( $SpO_2$  %) при тестовом воздействии ОНГ использовался портативный пульсоксиметр NONIN8500 (NONIN Medical, Inc., США).

В покое, на 5, 10 и 20-й мин ОНГ регистрировалась ЭКГ на компьютеризованном комплексе «Кардиометр-МТ» (ТОО «Микард», Санкт-Петербург, Россия) с автоматической обработкой и усреднением за 24-секундный период измерения. ЭКГ измерялась в 3 стандартных (по Эйнтховену), 3 усиленных (по Гольдбергу) и 6 грудных (по Вильсону) отведениях. Анализу подлежали следующие параметры: амплитуды  $P_{1II}$ ,  $R_{1II}$ ,  $T_{1II}$  (мм) и интервалы  $RR$ ,  $QT$  (с). Дополнительно рассчитывалась суммарная биоэлектрическая активность левого ( $BA_L = R_{V6} + S_{avf} + S_{V2}$ ) и правого ( $BA_R = S_{V6} + R_{avf} + R_{V2}$ ) отделов сердца [19].

Перед началом исследований все испытуемые были ознакомлены с характером их проведения и дали письменное согласие на участие. Протокол исследования соответствовал

этическим медико-биологическим нормам, изложенным в Хельсинкской декларации, а также был одобрен биоэтическим комитетом ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Первичный материал обработан с помощью лицензионной программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). По тесту Колмогорова – Смирнова и Лиллифорса установлена подчиненность параметров закону нормального распределения. Показанные в тексте численные значения  $SpO_2$  % заимствованы из нашей ранней работы [17] и представлены в виде средней арифметической и её ошибки ( $M \pm m$ ), а также средней разности отклонений с доверительным интервалом ( $dM \pm t_{md}$ ). С целью выявления ведущих компонент ЭКГ использован множественный факторный анализ с указанием процента вклада каждого фактора в общую дисперсию ( $S^2$ ). Взаимосвязь между переменными определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ), а для установления коэффициента регрессии ( $b$ ) и уровня значимости ( $p$ ) применяли графический метод парной линейной регрессии.

**Результаты и обсуждение.** Одна из важных задач заключалась в оценке изменений факторной структуры организации биоэлектрических процессов сердца в разные периоды легкой ( $14,5$  %  $O_2$ ) и средней ( $12,3$  %  $O_2$ ) степени ОНГ и при соответствующих сдвигах развивающейся гипоксемии.

Установлено, что на 5, 10 и 20-й мин легкой степени ОНГ ( $14,5$  %  $O_2$ )  $SpO_2$  уменьшалась относительно исходной на  $4,8 \pm 1,05$ ,  $6,0 \pm 1,54$  и  $6,3 \pm 1,49$  абс. % соответственно [17]. При этом, как видно из табл. 1, суммарный вклад объясненной дисперсии ( $\Sigma$  %  $S^2$ ) трех факторов по мере действия ОНГ увеличивался с 78 до 86 %.

Описание факторной структуры отклонений параметров ЭКГ показало (табл. 1), что на 5-й мин легкой ОНГ ведущий по весомости 1-й фактор ЭКГ включал  $QT$ ,  $P_{1II}$  и  $T_{1II}$ . Вторым по весомости фактор определялся суммарной  $BA_R$  и  $R_{1II}$ . Третий фактор описывался только суммарной  $BA_L$ . На 10-й мин легкой степени ОНГ (табл. 1) ведущий по весомости фактор обуславливался интервалами  $QT$  и  $RR$ . Вторым фактор был связан с суммарной  $BA_S$ , а третий не имел значимых связей. К 20-й мин ОНГ

1-й фактор сильнее всего был связан с QT, за тем с T<sub>1</sub>II и RR. Второй фактор определялся суммарной BA<sub>R</sub> и RII, а 3-й ограничивался P<sub>1</sub>II.

Очевидно, что по мере действия даже легкой ОНГ (14,5 % O<sub>2</sub>), соответствующей компенсированной степени выраженности гипоксии [18, 20], наблюдаемые изменения содержания факторов ЭКГ свидетельствуют о динамическом характере перестройки регуляции биоэлектрических процессов сердца.

Так, вначале (5-я мин) гипоксического воздействия ведущим звеном по весомости являются отклонения электрической систолы желудочков, деполяризации правого предсердия и быстрой конечной реполяризации желудочков миокарда, затем – суммарная ВА правого отдела сердца и максимальная деполяризация желудочков, а с малой весомостью – суммарная ВА левого отдела сердца.

В середине (10-я мин) легкой ОНГ ведущим звеном является отклонение электрической систолы желудочков и длительности кар-

диоцикла, затем, с меньшей весомостью, – суммарная ВА правого отдела сердца.

В конце (20-я мин) гипоксического воздействия ведущим звеном выступает отклонение длительности электрической систолы желудочков, конечной реполяризации желудочков миокарда и длительности кардиоцикла, 2-м по весомости фактором – суммарная ВА правого отдела сердца и максимальная деполяризация желудочков, а 3-м фактором – деполяризация правого предсердия.

Важно отметить, что независимо от периода действия легкой степени ОНГ наибольшее значение в ведущем (первом) факторе (табл. 1) имеет отклонение длительности электрической систолы желудочков миокарда, а во второстепенном (втором) факторе – суммарная биоэлектрическая активность правого отдела сердца и отчасти максимальная деполяризация желудочков. Несколько меньшую роль играют отклонения амплитуды деполяризации правого предсердия и интервала RR.

Таблица 1  
Table 1

### Факторные структуры компонентов ЭКГ по разности их отклонений при разной степени острой нормобарической гипоксии

#### Factorial structures of ECG components according to the difference between their standard deviations at various stages of acute normobaric hypoxia

Параметр Parameter	Факторные нагрузки Factor loadings								
	ОНГ 14,5 % O <sub>2</sub> Acute normobaric hypoxia 14.5 % O <sub>2</sub> (n=30)								
	5 мин 5 min			10 мин 10 min			20 мин 20 min		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
P <sub>1</sub> II	<b>0,728</b>	0,053	-0,399	0,597	0,180	0,642	0,446	0,202	<b>0,819</b>
RII	-0,233	<b>-0,874</b>	-0,274	-0,631	-0,671	0,297	-0,539	<b>-0,787</b>	0,176
T <sub>1</sub> II	<b>-0,719</b>	0,272	-0,047	-0,630	0,565	0,108	<b>-0,836</b>	0,225	-0,155
BA <sub>L</sub>	-0,094	0,346	<b>-0,885</b>	-0,143	0,641	0,584	-0,629	0,396	0,431
BA <sub>R</sub>	-0,245	<b>-0,915</b>	-0,164	-0,576	<b>-0,701</b>	0,330	-0,545	<b>-0,795</b>	0,151
RR	-0,681	0,432	-0,113	<b>-0,720</b>	0,414	-0,358	<b>-0,769</b>	0,521	-0,121

Параметр Parameter	Факторные нагрузки Factor loadings								
	ОНГ 14,5 % O <sub>2</sub> <i>Acute normobaric hypoxia 14.5 % O<sub>2</sub> (n=30)</i>								
	5 мин 5 min			10 мин 10 min			20 мин 20 min		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
QT	<b>-0,882</b>	-0,063	0,090	<b>-0,878</b>	0,215	0,127	<b>-0,889</b>	0,123	0,158
% S <sup>2</sup>	<b>34,5</b>	<b>28,4</b>	<b>15,1</b>	<b>39,9</b>	<b>27,4</b>	<b>15,8</b>	<b>46,6</b>	<b>25,5</b>	<b>13,9</b>
Σ % S <sup>2</sup>	<b>78,0</b>			<b>83,1</b>			<b>86,0</b>		
Параметр Parameter	ОНГ 12,3 % O <sub>2</sub> <i>Acute normobaric hypoxia 12.3 % O<sub>2</sub> (n=29)</i>								
P <sub>II</sub>	0,356	<b>-0,852</b>	0,001	0,615	0,059	-0,568	<b>0,818</b>	0,279	-0,028
R <sub>II</sub>	-0,161	0,281	<b>0,918</b>	-0,042	<b>-0,867</b>	-0,060	-0,592	-0,095	0,657
T <sub>II</sub>	<b>-0,787</b>	0,098	-0,073	-0,671	-0,214	-0,206	<b>-0,757</b>	-0,140	-0,302
BA <sub>L</sub>	-0,350	-0,619	0,207	-0,407	-0,164	-0,675	-0,314	<b>0,777</b>	-0,404
BA <sub>R</sub>	-0,499	-0,387	0,365	0,296	<b>-0,735</b>	0,261	-0,402	0,671	0,498
RR	<b>-0,743</b>	0,078	-0,092	<b>-0,909</b>	-0,006	-0,056	<b>-0,893</b>	-0,143	-0,060
QT	<b>-0,879</b>	-0,084	-0,315	<b>-0,882</b>	0,081	0,221	<b>-0,880</b>	0,005	-0,231
% S <sup>2</sup>	<b>35,3</b>	<b>19,4</b>	<b>16,2</b>	<b>38,4</b>	<b>19,6</b>	<b>13,5</b>	<b>48,9</b>	<b>16,9</b>	<b>14,2</b>
Σ % S <sup>2</sup>	<b>70,9</b>			<b>71,5</b>			<b>79,9</b>		

**Примечание.** Жирным шрифтом выделены факторные нагрузки больше 0,7; % S<sup>2</sup> – процент объясненной дисперсии.

**Note.** Factor loadings more than 0.7 are highlighted in bold; % S<sup>2</sup> is the percentage of explained variance.

Средняя степень ОНГ (12,3 % O<sub>2</sub>), естественно, вызывала большее уменьшение SpO<sub>2</sub>: 5-я мин – на 11,1±1,51; 10-я мин – на 15,3±1,64; 20-я мин – на 19,7±1,96 абс. % [17]. На этом фоне суммарный вклад объясненной дисперсии нарастал с увеличением длительности действия ОНГ, но был меньше, чем при легкой степени гипоксии (табл. 1). Характерно также, что в факторной структуре параметров ЭКГ в середине и в конце воздействия

ОНГ третий фактор не имел значимых внутренних связей.

Рассмотрение факторов отклонения показателей ЭКГ на 5-й мин средней степени ОНГ показало, что с ведущим (первым) фактором связаны (в порядке весомости) QT, T<sub>II</sub> и RR. Второй фактор определялся только P<sub>II</sub>, а третий – R<sub>II</sub> (табл. 1). На 10-й мин ОНГ ведущим фактором выступали интервалы RR и QT, а вторым по весомости – R<sub>II</sub> и BA<sub>R</sub>. На 20-й мин

действия гипоксии 1-й фактор включал такие параметры отклонения, как RR, QT, P<sub>1</sub>II и T<sub>1</sub>II, а 2-й фактор – BA<sub>L</sub>.

Таким образом, судя по выраженности уменьшения оксигенации крови, средняя степень ОНГ (12,3 % O<sub>2</sub>), характеризующаяся как субкомпенсированная [18, 20], сопровождается во всех периодах заметным уменьшением факторной нагрузки (% S<sup>2</sup>) второго по весомости фактора относительно легкой ОНГ, а значит, и уменьшением его влияния на общую картину отклонений параметров ЭКГ. Также важно отметить, что по мере развития гипоксемии (на 10-й и 20-й мин), выраженной в уменьшении оксигенации артериальной крови до 78,3–82,6 абс. %, 3-й фактор вообще выпадает из описания, так как ни один из наблюдаемых параметров ЭКГ не образует значимых связей (табл. 1).

Описание факторов отклонения параметров ЭКГ в условиях средней степени ОНГ позволяет считать, что на 5-й мин ведущую роль (1-й фактор) в организации биоэлектрических процессов сердца играют отклонения электрической систолы желудочков, затем – конечной реполяризации желудочков миокарда и общей длительности кардиоинтервала. Второстепенное (2-й фактор) значение имеет деполяризация правого предсердия, еще меньшее (3-й фактор) – максимальная деполяризация желудочков.

На 10-й мин средней степени ОНГ ведущую (1-й фактор) роль играют отклонения общей длительности кардиоинтервала и электрической систолы желудочков миокарда, второстепенную (2-й фактор) – максимальная деполяризация желудочков и суммарная BA правого отдела сердца.

На 20-й мин ОНГ ведущую (1-й фактор) роль играют (в порядке весомости) отклонения общей длительности кардиоинтервала, электрической систолы желудочков, деполяризации правого предсердия и конечной реполяризации желудочков, менее значимую (2-й фактор) – отклонения суммарной BA левого отдела сердца.

Примечательно, что во всех периодах действия средней степени ОНГ отклонения общей длительности кардиоцикла, электрической систолы желудочков и отчасти конечной реполяризации желудочков могут рассматри-

ваться как доминирующие компоненты в организации биоэлектрических процессов сердца. При этом только в отдельные периоды ОНГ меньшей степенью доминирования обладают амплитуды отклонений деполяризации правого предсердия и желудочков миокарда.

Предполагается, что обозначенные выше наиболее весомые отклонения параметров ЭКГ в факторной структуре ответа на легкую и среднюю степени острой гипоксии целесообразно использовать как маркеры в описании изменчивой картины организации биоэлектрических процессов сердца при развивающейся гипоксемии.

С целью определения возможности прогнозирования величины отклонений параметров ЭКГ при разной степени ОНГ от их исходного уровня были проведены расчеты коэффициентов парной корреляции и линейной регрессии для разных периодов острой гипоксии (табл. 2).

Как видно из табл. 2, судя по коэффициентам корреляции (r), во всех периодах обоих гипоксических воздействий разность отклонений зубца T<sub>1</sub>II и суммарной BA<sub>L</sub> слабо зависит (p>0,05) от их исходных значений. Также при легкой степени ОНГ (14,5 % O<sub>2</sub>) не обнаруживались статистически значимые связи (p>0,05) для интервала QT, а при средней ОНГ (12,3 % O<sub>2</sub>) – для BA<sub>R</sub> (p>0,05). Очевидно, возможные отклонения этих параметров при данных гипоксических условиях не могут определяться по их исходным абсолютным значениям.

Вместе с этим во всех периодах легкой ОНГ (14,5 % O<sub>2</sub>) обнаруживаются высокие уровни связи отклонений зубцов P<sub>1</sub>II, P<sub>1</sub>II, суммарной BA<sub>R</sub> и интервала RR от исходных значений (табл. 2). При этом коэффициент регрессии (b) заметно увеличивается к 20-й мин гипоксического воздействия только для зависимостей BA<sub>R</sub> – dBA<sub>R</sub> и RR – dRR, а для P<sub>1</sub>II – dP<sub>1</sub>II уменьшается.

Для средней степени ОНГ (12,3 % O<sub>2</sub>) отклонение зубца P<sub>1</sub>II статистически значимо коррелировало с исходной величиной только на 20-й мин, а зубца P<sub>1</sub>II – на 10-й и 20-й мин гипоксического воздействия. Отклонения интервалов RR и QT значимо коррелировали с исходными значениями на 5-й и 10-й мин острой гипоксии (табл. 2). Характерно, что ко-



эффиценты регрессии для зависимостей  $P_{1II} - dP_{1II}$  и  $R_{II} - dR_{II}$  заметно увеличивались к концу ОНГ, а для  $RR - dRR$  и  $QT - dQT$  – к середине действия гипоксии.

Таблица 2  
Table 2

**Коэффициенты корреляции (r) и линейной регрессии (b) отклонений параметров ЭКГ в разные периоды острой нормобарической гипоксии относительно исходных значений**  
**Coefficients of correlation (r) and linear regression (b) of ECG parameter deviation at different stages of acute normobaric hypoxia relative to the initial parameters**

Параметр Parameter	Период гипоксических воздействий Duration of acute normobaric hypoxia					
	5 мин 5 min		10 мин 10 min		20 мин 20 min	
	r; b	p	r; b	p	r; b	p
$P_{1II} - dP_{1II}$ , mm	-0,61; -0,520	0,001	-0,54; -0,460	0,002	-0,55; -0,480	0,001
	-0,34; -0,255	0,065	-0,27; -0,225	0,148	-0,45; -0,366	0,014
$R_{II} - dR_{II}$ , mm	-0,54; -0,123	0,002	-0,50; -0,125	0,004	-0,57; -0,126	0,001
	-0,31; -0,039	0,099	-0,40; -0,076	0,030	-0,49; -0,098	0,007
$T_{1II} - dT_{1II}$ , mm	-0,24; -0,084	0,191	0,07; 0,027	0,715	-0,13; -0,059	0,501
	-0,11; -0,055	0,554	-0,16; -0,074	0,407	-0,36; -0,222	0,052
$BA_L - dBA_L$ , mm	-0,33; -0,105	0,073	-0,16; -0,056	0,386	-0,11; -0,035	0,571
	-0,30; -0,106	0,107	-0,36; -0,123	0,053	-0,05; -0,015	0,794
$BA_R - dBA_R$ , mm	-0,64; -0,134	0,001	-0,47; -0,112	0,008	-0,63; -0,161	0,001
	-0,12; -0,025	0,526	-0,07; -0,018	0,702	-0,11; -0,025	0,573
$RR - dRR$ , s	-0,48; -0,303	0,006	-0,56; -0,310	0,001	-0,44; -0,328	0,015
	-0,45; -0,181	0,015	-0,63; -0,313	0,001	-0,32; -0,182	0,087
$QT - dQT$ , s	-0,15; -0,063	0,432	-0,18; -0,088	0,348	-0,22; -0,220	0,242
	-0,41; -0,161	0,028	-0,44; -0,195	0,016	-0,28; -0,147	0,136

**Примечание.** Верхняя строка – при 14,5 %  $O_2$ , нижняя строка – при 12,3 %  $O_2$ .

**Note.** The upper line is at 14.5 %  $O_2$ , the lower line is at 12.3 %  $O_2$ .

На основании статистически установленных связей предполагается, что для всех периодов действия легкой степени ОНГ прогноз отклонений деполяризации правого предсердия и желудочков миокарда, суммарной биоэлектрической активности правого отдела сердца и интервала RR может осуществляться по их исходным абсолютным величинам. Чем больше исходная величина соответствующего параметра, тем больше нарастает её уменьшение при легкой степени ОНГ. Однако диапазон такой обратной линейной зависимости весьма ограничен, так как при компенсированной степени выраженности гипоксии, вызывающей уменьшение оксигенации крови до  $91,6 \pm 0,76\%$   $O_2$  и параметров ЭКГ, как было показано ранее [17], включает только суммарные значения биоэлектрической активности правого и левого отделов сердца.

Для средней ОНГ ( $12,3\%$   $O_2$ ), вызывающей уменьшение оксигенации крови до  $78,3 \pm 0,96\%$   $O_2$  и большинства наблюдаемых параметров ЭКГ [17], прогноз отклонений биоэлектрической активности сердца носит избирательный характер в зависимости от периода действия гипоксического фактора. Так, только на 20-й мин действия гипоксии исходная величина амплитуды деполяризации правого предсердия в обратной зависимости прогнозирует её уменьшение, на 10-й и 20-й мин таким прогнозирующим параметром является максимальная деполяризация желудочков миокарда, на 5-й и 10-й мин – интервалы RR и электрической систолы желудочков.

Таким образом, на основании полученных результатов можно утверждать, что по мере 20-минутного действия легкой и средней степени острой нормобарической гипоксии изменяется общая картина факторов, определяющих организацию биоэлектрических процессов сердца. Во всех случаях ведущим компонентом выступает длительность электрической систолы желудочков миокарда, с меньшей относительной весомостью – общая дли-

тельность кардиоцикла и амплитуда реполяризации желудочков. Предполагается, что именно эти компоненты ЭКГ могут выступать основными маркерами в описании изменчивой картины биоэлектрических активности сердца в разные периоды компенсированной и субкомпенсированной гипоксии.

Очевидно также, что абсолютные исходные значения наблюдаемых параметров ЭКГ могут использоваться для предсказания их количественных изменений у здорового человека при легкой и средней степени острой гипоксии, что может иметь особое значение для оптимизации планирования индивидуального протокола профилактического или тренирующего режимов нормобарических гипоксических воздействий.

**Заключение.** Установлено, что при легкой ( $14,5\%$   $O_2$ ) и средней ( $12,3\%$   $O_2$ ) степени ОНГ ведущими компонентами в факторной структуре параметров ЭКГ является интервал QT, амплитуда  $T_1II$  и с меньшей встречаемостью – интервал RR. Другие компоненты ЭКГ ( $P_1II$ ,  $RII$ ,  $VA_R$ ,  $VA_L$ ) отличаются разной весомостью вклада в нагрузку факторов в отдельные периоды обоих гипоксических воздействий. Предполагается, что отклонения параметров QT,  $T_1II$  и RR можно рассматривать как основные маркеры при оценке биоэлектрических процессов сердца в разные периоды компенсированной и субкомпенсированной гипоксии, а  $P_1II$ ,  $RII$ ,  $VA_R$ ,  $VA_L$  – как дополнительные.

Выявленные обратные зависимости (корреляции и регрессии) отклонений  $P_1II$ ,  $RII$ ,  $VA_R$ , и RR ЭКГ от их исходных величин во все периоды легкой степени ОНГ, отклонений  $P_1II$  – на 20-й мин,  $RII$  – на 10-й и 20-й мин, RR и QT – на 5-й и 10-й мин для средней степени ОНГ могут быть использованы как критерии прогноза их количественных изменений в аналогичных условиях выраженности действия гипоксии и развивающейся гипоксемии у человека.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Трошенкина О.В., Мензоров М.В., Шутов А.М., Балыкин М.В., Пупырева Е.Д. Электрическая стабильность миокарда при острой нормобарической гипоксии у здоровых людей. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2012; 99 (3): 41–45.
2. Zhang D., She J., Zhang Z., Yu M. Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization. Biomed. Eng. Online. 2014; 13 (73). DOI: 10.1186/1475-925X-13-73.
3. Coustet B., Lhuissier F.J., Vincent R., Richalet J.-P. Electrocardiographic changes during exercise in acute hypoxia and susceptibility to severe high-altitude illnesses. Circulation. 2015; 131: 786–794. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013144.
4. Siebenmann C., Lundby C. Regulation of cardiac output in hypoxia. Scand. J. Med. Sci. Sports. 2015; 25 (4): 53–59. DOI: 10.1111/sms.12619.
5. Giles D., Kelly J., Draper N. Alterations in autonomic cardiac modulation in response to normobaric hypoxia. European journal of sport science. 2016; 16 (8): 1023–1031.
6. Ключникова Е.А., Аббазова Л.В., Лоханникова М.А., Ананьев С.С., Павлов Д.А., Балыкин М.В. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на системную гемодинамику, биохимический состав крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 4: 155–163.
7. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. Деадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-принт; 2018. 548.
8. Алексеева Т.М., Ковзелев П.Д., Топузова М.П., Сергеева Т.В., Трегуб П.П. Гиперкапнически-гипоксические дыхательные тренировки как потенциальный способ реабилитационного лечения пациентов, перенесших инсульт. Артериальная гипертензия. 2019; 25 (2): 134–142.
9. Волков Н.И. Прерывистая гипоксия – новый метод тренировки, реабилитации и терапии. Теория и практика физической культуры: научно-теоретический журнал. 2000; 7: 20–23.
10. Navarrete-Opazo A., Mitchell G.S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2014; 307: 1181–1197. DOI:10.1152/ajpregu.00208.2014.
11. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ; 2003. 296.
12. Michaelides A.P., Tousoulis D., Raftopoulos L.G., Antoniadis C., Tsiachris D., Stefanadis C.I. The impact of novel exercise criteria and indices for the diagnostic and prognostic ability of exercise testing. Inter. J. Cardiol. 2010; 143: 119–123.
13. Салтыкова М.М., Миллер Т.Ф., Боровик А.С., Попов Д.В., Виноградова О.Л. Изменения амплитуды зубцов комплекса QRS на ЭКГ и легочной вентиляции при нагрузочном тестировании практически здоровых лиц. Функциональная диагностика. 2013; 1: 32–38.
14. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Книга по требованию; 2014. 295.
15. Прекина В.И., Чернова И.Ю., Есина М.В., Ефремова О.Н. Анализ интервала QT у больных с ишемическим инсультом. Практическая медицина. 2019; 17 (2): 80–83.
16. Осипов В.Н., Хазова Е.В., Ослопова Ю.В., Булашова О.В., Кривоносова С.Ш., Марданова Н.Ф., Ханафиева А.Л., Ослопова Д.В. Стресс-индуцированная ишемическая кардиомиопатия (синдром «такоубо») – общность происхождения и неоднородность проявлений. Клиническое наблюдение. Практическая медицина. 2019; 17 (2): 145–152.
17. Бочаров М.И., Шилов А.С. Организация биоэлектрических процессов сердца при разной степени острой нормобарической гипоксии у здоровых людей. Экология человека. 2020; 12: 28–36.
18. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии: монография. М.: РАН; 2019. 215.
19. Турбасов В.Д., Артамонова Н.П., Нечаева Э.И. Оценка биоэлектрической активности сердца в условиях антиортостатической гипокинезии с использованием общепринятых и скорректированных ортогональных отведений ЭКГ. Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1990; 24 (1): 42–44.
20. Ахундов Р.А., Ахундова Х.Р. Энергетические механизмы окислительного стресса, эндогенная и экзогенная гипоксия. Биомедицина. 2009; 3: 3–9.

**Авторский коллектив**

**Бочаров Михаил Иванович** – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник отдела сравнительной кардиологии ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения РАН». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 24; e-mail: bocha48@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6918-5523>.

**Шилов Александр Сергеевич** – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела сравнительной кардиологии ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения РАН». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 24; e-mail: shelove@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0520-581X>.

**Образец цитирования**

Бочаров М.И., Шилов А.С. Критерии прогноза биоэлектрических процессов сердца человека при разной степени острой гипоксии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 132–142. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-132-142.

## CRITERIA FOR PREDICTING BIOELECTRICAL PROCESSES IN THE HUMAN HEART UNDER VARIOUS STAGES OF ACUTE HYPOXIA

M.I. Bocharov, A.S. Shilov

Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktывkar, Russia

*Despite much available information on the heart activity under acute normobaric hypoxia (ANH), there are no data on the leading ECG components and the criteria for predicting their deviations at various stages of ANH and depending on its duration.*

*The aim of the paper is to determine the leading ECG components and the dependence of their deviations on the initial parameters at different stages of acute normobaric hypoxia and depending on its duration in a healthy person.*

*Materials and Methods. The shifts in parameter indicators were determined in two groups of men (aged 18–26) under 20-minute mild (14.5 % O<sub>2</sub>, n<sub>1</sub>=30) and medium (12.3 % O<sub>2</sub>, n<sub>2</sub>=29) ANH. During the study the authors used 7 ECG parameters and oximetry. Statistica 10.0 software package was used for data processing. The authors determined normality of distribution, they also used factor analysis, correlation, and regression.*

*Results. For all ANH degrees, the leading factor included QT, T<sub>1</sub>II, and (with one exception) RR. In case of mild ANH, the 1<sup>st</sup> factor was supplemented by P<sub>1</sub>II at the 5<sup>th</sup> minute of exposure, and in case of medium ANH at the 20<sup>th</sup> minute. The second most important factor in case of mild ANH was determined by BA<sub>R</sub> and RII at the 5<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> min and by BA<sub>R</sub> at the 10<sup>th</sup> min. In case of medium ANH it was supplemented by P<sub>1</sub>II at the 5<sup>th</sup> min, by RII and BA<sub>R</sub> at the 10<sup>th</sup> min, and by BA<sub>L</sub> at the 20<sup>th</sup> min. It was shown that in case of mild ANH P<sub>1</sub>II, RII, BA<sub>R</sub>, and RR deviations reliably depend on the initial parameters; for medium ANH, such dependence is observed for RR and QT at the 5<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> min, for RII at the 10<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> min, and for P<sub>1</sub>II at the 20<sup>th</sup> min.*

*Conclusion. The main markers of heart bioelectrical processes under ANH are QT, T<sub>1</sub>II and RR, other parameters are variable. The availability to predict deviations of ECG parameters by their initial parameters depends on ANH stage.*

**Key words:** human, hypoxia, oximetry, electrocardiography, factorial, correlation, regression analysis.

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

**References**

1. Troshen'kina O.V., Menzorov M.V., Shutov A.M., Balykin M.V., Pupyreva E.D. Elektricheskaya stabil'nost' miokarda pri ostroy normobaricheskoy gipoksii u zdorovykh lyudey [Electrical myocardial stability under acute normobaric hypoxia in healthy people]. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina*. 2012; 99 (3): 41–45 (in Russian).
2. Zhang D., She J., Zhang Z., Yu M. Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization. *Biomed. Eng. Online*. 2014; 13 (73). DOI: 10.1186/1475-925X-13-73.

3. Coustet B., Lhuissier F.J., Vincent R., Richalet J.-P. Electrocardiographic changes during exercise in acute hypoxia and susceptibility to severe high-altitude illnesses. *Circulation*. 2015; 131: 786–794. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013144.
4. Siebenmann C., Lundby C. Regulation of cardiac output in hypoxia. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2015; 25 (4): 53–59. DOI: 10.1111/sms.12619.
5. Giles D., Kelly J., Draper N. Alterations in autonomic cardiac modulation in response to normobaric hypoxia. *European journal of sport science*. 2016; 16 (8): 1023–1031.
6. Klyuchnikova E.A., Abbazova L.V., Lokhannikova M.A., Anan'ev S.S., Pavlov D.A., Balykin M.V. Vliyanie preryvistoy normobaricheskoy gipoksii na sistemnyuyu gemodinamiku, biokhimicheskiy sostav krovi i fizicheskuyu rabotosposobnost' lits pozhilogo vozrasta [Effect of intermittent normobaric hypoxia on systemic hemodynamics, biochemical blood composition and physical performance in elderly people]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2017; 4: 155–163 (in Russian).
7. Novikov V.S., Soroko S.I., Shustov E.B. *Dezadaptatsionnye sostoyaniya cheloveka pri ekstremal'nykh vozdeystviyakh i ikh korrektsiya* [Maladaptive states of a person under extreme influences and correction of such states]. St. Petersburg: Politehnika-print; 2018. 548 (in Russian).
8. Alekseeva T.M., Kovzelev P.D., Topuzova M.P., Sergeeva T.V., Tregub P.P. Giperkapnicheski-gipoksicheskie dykhatel'nye trenirovki kak potentsial'nyy sposob reabilitatsionnogo lecheniya patsientov, perenesshikh insult [Hypercapnic-hypoxic breathing training as a potential method of rehabilitation treatment for stroke patients]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2019; 25 (2): 134–142 (in Russian).
9. Volkov N.I. Preryvistaya gipoksiya – novyy metod trenirovki, reabilitatsii i terapii [Intermittent hypoxia as a new method of training, rehabilitation and therapy]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury: nauchno-teoreticheskii zhurnal*. 2000; 7: 20–23 (in Russian).
10. Navarrete-Opazo A., Mitchell G.S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2014; 307: 1181–1197. DOI:10.1152/ajpregu.00208.2014.
11. Aronov D.M., Lupanov V.P. *Funktsional'nye proby v kardiologii* [Functional tests in cardiology]. Moscow: MEDpress-inform; 2003. 296 (in Russian).
12. Michaelides A.P., Tousoulis D., Raftopoulos L.G., Antoniadis C., Tsiachris D., Stefanadis C.I. The impact of novel exercise criteria and indices for the diagnostic and prognostic ability of exercise testing. *Inter. J. Cardiol*. 2010; 143: 119–123.
13. Saltykova M.M., Miller T.F., Borovik A.S., Popov D.V., Vinogradova O.L. Izmeneniya amplitudy zubtsov kompleksa QRS na EKG i legochnoy ventilyatsii pri nagruzochnom testirovanii prakticheski zdorovykh lits [Changes in the amplitude of the ECG QRS complex waves and pulmonary ventilation during stress testing of practically healthy individuals]. *Funktsional'naya diagnostika*. 2013; 1: 32–38 (in Russian).
14. Baevskiy R.M. *Prognozirovanie sostoyaniy na grani normy i patologii* [State prognosis on the verge of norm and pathology]. Moscow: Kniga po trebovaniyu; 2014. 295 (in Russian).
15. Prekina V.I., Chernova I.Yu., Esina M.V., Efremova O.N. Analiz intervala QT u bol'nykh s ishemicheskim insultom [Analysis of the QT interval in patients with ischemic stroke]. *Prakticheskaya meditsina*. 2019; 17 (2): 80–83 (in Russian).
16. Osipov B.H., Xazova E.B., Oslopova Yu.V., Bulashova O.V., Krivonosova S.Sh., Mardanov N.F., Khanafieva A.L., Oslopova D.V. Stress-indutsirovannaya neishemicheskaya kardiomiopatiya (sindrom «takotsubo») – obshchnost' proiskhozhdeniya i neodnorodnost' proyavleniy. Klinicheskoe nablyudenie [Stress-induced non-ischemic cardiomyopathy (takotsubo syndrome): Common origin and heterogeneity of manifestations. Clinical observation]. *Prakticheskaya meditsina*. 2019; 17 (2): 145–152 (in Russian).
17. Bocharov M.I., Shilov A.S. Organizatsiya bioelektricheskikh protsessov serdtsa pri raznoy stepeni ostroy normobaricheskoy gipoksii u zdorovykh lyudey [Organization of bioelectric heart processes under various stages of acute normobaric hypoxia in healthy people]. *Ekologiya cheloveka*. 2020; 12: 28–36 (in Russian).
18. Luk'yanova L.D. *Signal'nye mekhanizmy gipoksii: monografiya* [Signaling mechanisms of hypoxia: Monograph]. Moscow: RAN; 2019. 215 (in Russian).
19. Turbasov V.D., Artamonova N.P., Nechaeva E.I. Otsenka bioelektricheskoy aktivnosti serdtsa v usloviyakh antiortostaticheskoy gipokinezii s ispol'zovaniem obshcheprinyatykh i korigirovannykh ortogonal'nykh otvedeniy EKG [Evaluation of the bioelectric heart activity under antiorthostatic hypokinesia using conventional and corrected orthogonal ECG leads]. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina*. 1990; 24 (1): 42–44 (in Russian).

20. Akhundov R.A., Akhundova Kh.R. Energeticheskie mekhanizmy okislitel'nogo stressa, endogennaya i ekzogennaya gipoksiya [Energy mechanisms of oxidative stress, endogenous and exogenous hypoxia]. *Biomeditsina*. 2009; 3: 3–9 (in Russian).

*Received July 06, 2021; accepted October 09, 2021.*

#### **Information about the authors**

**Bocharov Mikhail Ivanovich**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Senior Researcher, Department of Comparative Cardiology, Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. Russia, 167982, Syktyvkar, Kommunisticheskaya st., 24; e-mail: bocha48@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6918-5523>.

**Shilov Aleksandr Sergeevich**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Department of Comparative Cardiology, Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. Russia, 167982, Syktyvkar, Kommunisticheskaya st., 24; e-mail: shelove@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0520-581X>.

#### **For citation**

Bocharov M.I., Shilov A.S. Kriterii prognoza bioelektricheskikh protsessov serdtsa cheloveka pri raznoy stepeni ostroy gipoksii [Criteria for predicting bioelectrical processes in the human heart under various stages of acute hypoxia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 4: 132–142. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-132-142 (in Russian).

УДК 612.82

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-143-152

## ОСОБЕННОСТИ ЧАСТОТНОЙ МОДУЛЯЦИИ $\mu$ -РИТМА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ВООБРАЖАЕМЫХ ДВИЖЕНИЙ

Я.А. Туровский<sup>1,2</sup>, А.С. Давыдова<sup>2</sup>, В.Ю. Алексеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова Российской академии наук, г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Россия

*Цель* – оценка феноменов частотной модуляции ЭЭГ в условиях выполнения реальных и воображаемых движений, необходимых для управления ИМК.

*Материалы и методы.* Для получения данных была сформирована группа из 30 добровольцев обоих полов в возрасте от 17 до 23 лет. Участники эксперимента должны были выполнить четыре команды и повторить их в неизвестном для них порядке, заданном программой. Эксперимент проводился двумя способами: физически и мысленно. То есть при первом способе каждая команда соответствовала определенному движению человека, при втором те же команды выполнялись воображаемо, движение представлялось мысленно. Команда считалась успешно исполненной, если добровольцу удавалось повторить и удержать заданное программой положение в течение 2 с.

*Анализ результатов* проводился для пяти частотных диапазонов: 7–10 Гц, 9–12 Гц, 12–15 Гц, 15–20 Гц, 20–25 Гц.

*Результаты.* Сгенерированные электроэнцефалографические показатели обрабатывались методом корреляционного анализа и методами разведочной статистики, такими как анализ соответствий и кластерный анализ. Реально выполняемые движения испытуемых связаны с высоким количеством низкочастотных модуляций в диапазоне 12–20 Гц при отсутствии модулирующих влияний в диапазоне ниже 12 Гц. Для случаев невыполнения команд характерны выраженные паттерны высокочастотной модуляции.

*Выводы.* Результаты корреляционного анализа демонстрируют положительную связь между числом случаев высокочастотной модуляции в диапазоне 9–12 Гц с числом случаев низкочастотной модуляции во всех других исследуемых диапазонах сигнала в случае успешного выполнения команд.

**Ключевые слова:** интерфейс «мозг – компьютер»,  $\mu$ -ритм, частотная модуляция, ЭЭГ.

**Введение.** В настоящее время развитие интерфейсов «мозг – компьютер» (нейрокомпьютерный интерфейс, ИМК, НКИ) [1] сталкивается с проблемами, связанными с необходимостью не только совершенствования скорости и точности работы данного класса устройств [1–2], но и оценивания потенциальной возможности оператора управлять с использованием той или иной технологии. Как и любая эргатическая система [3], ИМК в своём функционировании критически зависит от характеристик оператора, генерирующего управляющие команды. Как известно, ИМК представляет собой большой пласт различных технологий [4], связанных с изменениями активности головного мозга, зарегистрированной опять же разными методами [3, 5], среди которых одним из наиболее распространённых яв-

ляется регистрация электрической активности с поверхности скальпа – электроэнцефалография (ЭЭГ). В свою очередь технологии ИМК разделяются на синхронные и асинхронные [6]. Лидером среди асинхронных ИМК является ИМК на основе паттернов  $\mu$ -ритма, связанного с реальными или воображаемыми движениями [7]. При этом, помимо подходов, связанных с показателями спектрального оценивания, интерес представляют подходы на основе частотной модуляции ЭЭГ [8], традиционно изученные существенно слабее, чем подходы на основе анализа амплитуд разночастотных компонентов исследуемого сигнала.

**Цель исследования.** Оценка феноменов частотной модуляции ЭЭГ в условиях выполнения реальных и воображаемых движений, необходимых для управления ИМК.

**Материалы и методы.** Для исследования была сформирована группа из 30 испытуемых обоих полов в возрасте от 17 до 23 лет (12 девушек и 18 юношей), не имеющих неврологических и психиатрических патологий. Перед экспериментом участники не принимали психотропных препаратов и имели нормальное или скорректированное до нормального зрение. Данные электроэнцефалограммы фиксировались прибором «Нейрон-спектр-4ВП» (ООО «Ней-рософт», Россия) на отведениях F3, F7, C3, T3, F4, F8, C4, T4 с частотой дискретизации 5000 Гц, включенным режекторным фильтром и отключенным фильтром высоких и низких частот. Для сбора и анализа данных было разработано оригинальное ПО на основе SDK и API, предоставленных ООО «Нейрософт».

Эксперимент состоял из двух этапов: калибровка и обследование, каждый из которых осуществлялся двумя способами.

На первом этапе (калибровка, рис. 1) человек выполнял определенные движения

(первый способ), соответствующие 4 командам, генерируемым программой:

- влево – напряжение мышц левой руки и левой ноги,
- вправо – напряжение мышц правой руки и правой ноги,
- стоп – полное расслабление мышц,
- вперед – напряжение рук и ног вместе.

При втором способе испытуемый мысленно представлял движения первого этапа. По результатам этапа калибровки в частотном диапазоне 5–15 Гц с эпохой анализа 1 с и со сдвигом окна временной области на 0,2 с производилось преобразование Фурье. Строилась матрица, где каждая ячейка обозначала пару (электрод левого полушария – электрод правого полушария). Для каждой пары считалась сумма правильно выполненных команд. В итоге пара с наибольшим числом правильно выполненных команд выставлялась как лучшая. Таким образом, выбиралось по 1 отведению для каждого полушария.



**Рис. 1.** Вид программы на этапе калибровки

- (1 – сигнал с лучшего для детекции канала для левого полушария,  
 2 – рассчитанное среднее значение канала правого полушария,  
 3 – рассчитанное среднее по каналу левого полушария,  
 4 – сигнал с лучшего для детекции канала для правого полушария)

**Fig. 1.** Program at calibration stage

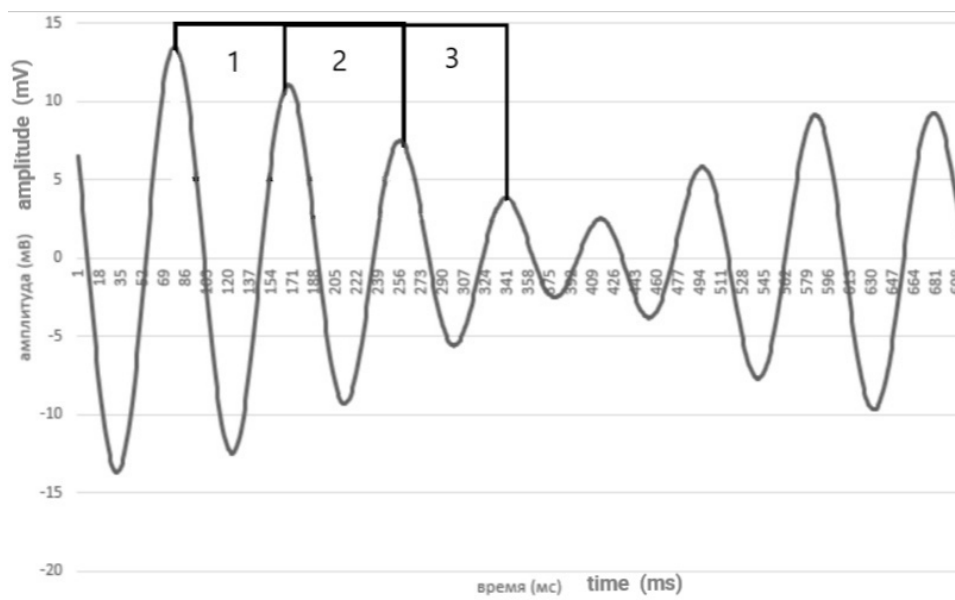
- (1 – signal from the best detection channel for the left hemisphere,  
 2 – calculated average channel value of the right hemisphere,  
 3 – calculated average channel value for the left hemisphere,  
 4 – signal from the best detection channel for the right hemisphere)





**Рис. 2.** Вид программы на этапе обследования  
 (1 – команда, которую удаётся выполнить испытуемому в данный момент,  
 2 – команда, которую нужно выполнить)

**Fig. 2.** Program at examination stage  
 (1 – command that the subject is executing at the moment, 2 – command to be executed)



**Рис. 3.** Демонстрация построения последовательности пик-пик на основе отфильтрованного сигнала ЭЭГ  
**Fig. 3.** Demonstration of a peak-to-peak sequence based on the filtered EEG signal

На этапе обследования доброволец точно так же, как при калибровке, выполнял указания (вперед, вправо, влево, стоп). Но теперь задача заключалась в прохождении случайной

последовательности из 20 команд, которая заранее ему не была известна. Команда считалась успешно исполненной, если сгенерированные пользователем электроэнцефалогра-

фические показатели совпадали с полученными на этапе калибровки и сохранялись в течение 2 с. Если на протяжении 20 с достичь результата не удавалось, команда считалась неисполненной и программа переходила к следующей по последовательности. Во время эксперимента испытуемый мог наблюдать гистограммы, адаптированно представляющие активность мозга, связанные с эффективностью выполнения задачи. Также на экране отображался статус выполнения команд (рис. 2).

В статистическом анализе использовали методы разведочной статистики на основе множественного анализа соответствий [9]. Данный метод был выбран как один из наиболее хорошо зарекомендовавших себя в задачах классификации качественных переменных и дающий возможность физиологически значимо интерпретировать полученные результаты. После вычисления координат исследуемых переменных и наблюдений они подвергались кластерному анализу в евклидовом пространстве, где кластеры формировались методом дальнего соседа. Полученные «деревья расстояний» могли быть интерпретиро-

ваны как мера близости выполняемых пользователем команд, успешности их выполнения и феноменов частотной перестройки ЭЭГ в исследуемом диапазоне.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих изменений. От всех участников предварительно было получено информированное добровольное согласие.

**Результаты и обсуждение.** В ходе отбора переменных для анализа соответствий был выбран показатель числа случаев высокочастотной и низкочастотной модуляции, содержащих от нуля до трёх и более событий на эпохе анализа. При этом три и более события рассматривались как одно значение переменной. При этом очевидно, что выполняемые команды, их успешность и характер движений (реальное или воображаемое) формируют общее для всей группы пространство, которое позволит определить, какие именно электрофизиологические феномены ЭЭГ наиболее тесно связаны с успешностью достижения или недостижением цели.

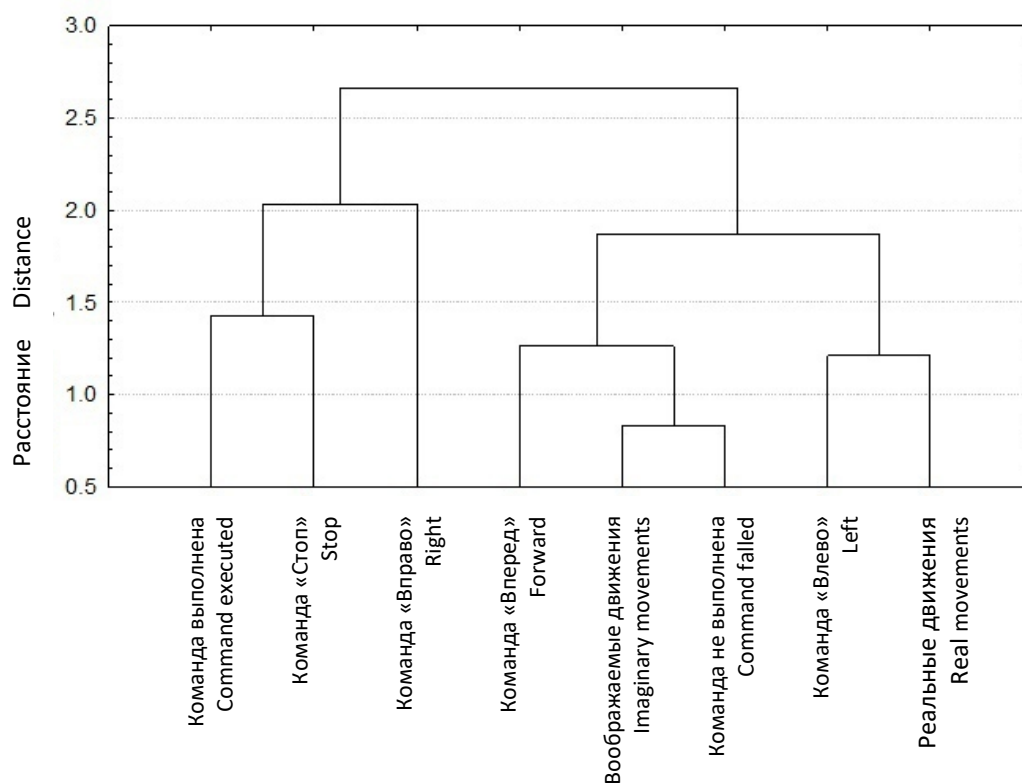


Рис. 4. Результаты кластерного анализа характеристик частотной модуляции ЭЭГ в диапазоне 7–10 Гц

Fig. 4. Results of cluster analysis of EEG frequency modulation (7–10 Hz)

Полученные результаты демонстрируют (рис. 4), что воображаемые движения чаще приводят к невыполнению команды и наиболее часто этой командой оказывается команда «вперёд». В то же время выполненные команды в большей степени связаны с движением вправо или невыполнением каких-либо действий. Вероятно, сложности с командой «вперёд» связаны в первую очередь с невозможностью значительной части пользователей одновременно обеспечить достаточно синхронный уровень депрессии  $\mu$ -ритма, в то время как для команды «стоп» необходимо не совершать никаких движений, т.е. быть максимально, в рамках эксперимента, расслабленным, что приводит к восстановлению исходного баланса между амплитудами  $\mu$ -ритма в обоих полушариях. Поскольку все испытуемые были правшами, то выполнение команды «вправо», когда надо осуществлять движения правой рукой, вызывает гораздо меньше сложностей, чем аналогичное задание для левой руки. В то же время воображаемые движения не содержат компонента обратной связи в виде проприоцепции, что, вероятно, является одним из механизмов менее успешного выполнения команд в этом режиме работы по сравнению с реально выполняемыми движениями.

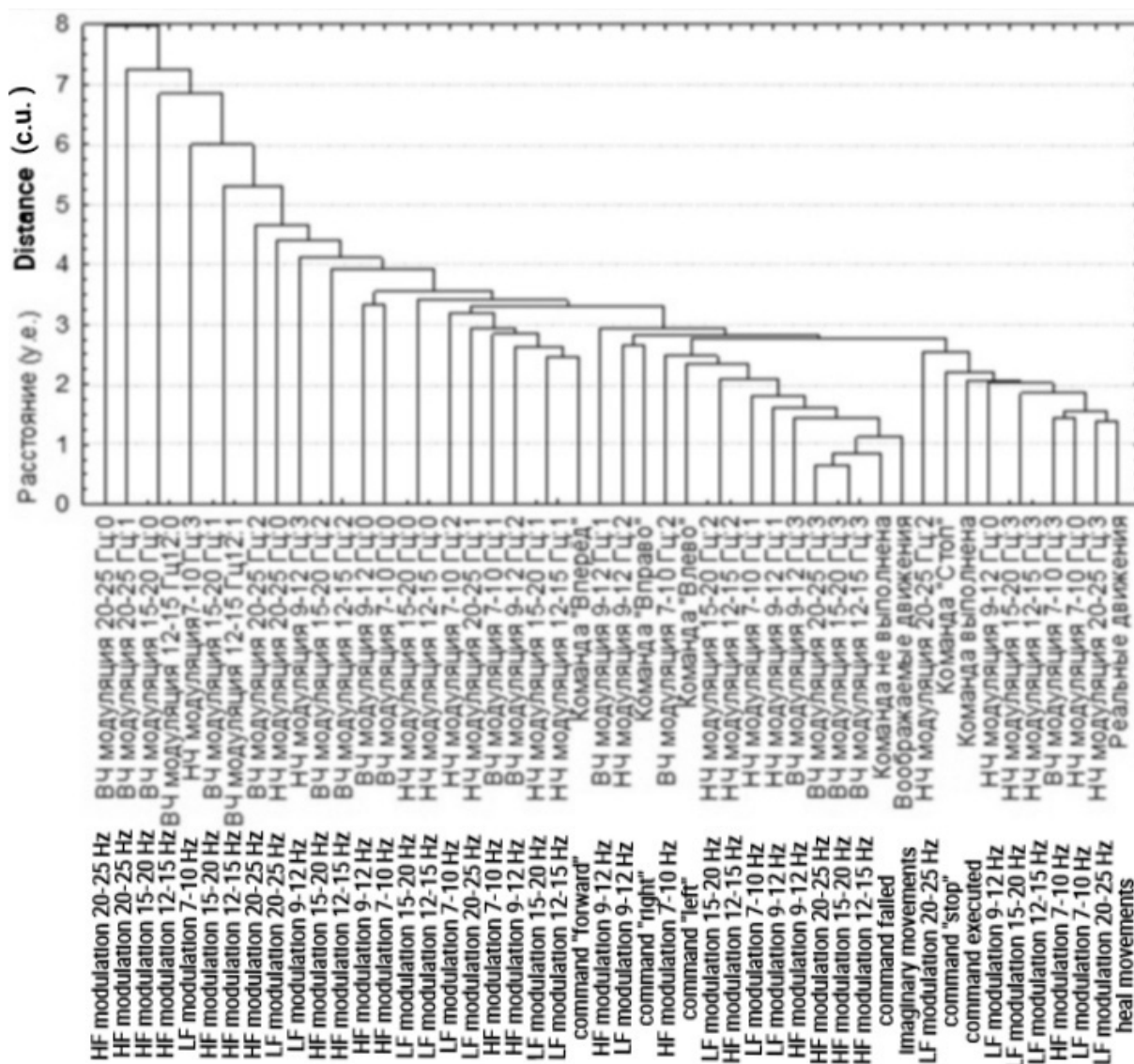
Рассмотрим теперь взаимосвязь генерируемых испытуемым команд, успешности их выполнения, характера движений и собственно феноменов ЭЭГ-модуляции в заданном частотном канале (рис. 5).

Из рис. 5 видно, что реально выполняемые движения испытуемых связаны с высоким количеством низкочастотных модуляций в диапазоне 12–20 Гц при отсутствии модулирующих влияний в диапазоне ниже 12 Гц. Таким образом, мы можем говорить о выявлении

2 разных механизмов низкочастотной, т.е. увеличивающей период сигнала, модуляции при выполнении реальных движений. Для одного механизма характерны интенсивные модулирующие влияния, локализованные в диапазоне выше высокочастотного  $\alpha$ -ритма. Для другого характерно отсутствие таких влияний, и он связан с низкочастотным диапазоном  $\mu$ -ритма. Однако именно в этом диапазоне присутствуют высокочастотные модулирующие воздействия, т.е. события, вызывающие уменьшение периода волн ЭЭГ в данном частотном диапазоне.

Во втором кластере, объединившем воображаемые движения и невыполнение команд, наблюдается иная картина. В этом кластере выражены высокочастотные модулирующие влияния в диапазоне выше 15 Гц. В рамках моделирования процессов частотной модуляции сигнала ЭЭГ было показано, что высокочастотная модуляция приводит к формированию паттернов, характеризующихся признаками десинхронизации: снижением амплитуды и появлением волн разной формы и частоты. Как известно, феномен десинхронизации ЭЭГ может быть связан с умственной активностью. Таким образом, можно предположить, что высокочастотная модуляция отражает перестройку ЭЭГ моторных зон коры, вызванную двумя причинами: во-первых, активной мыслительной деятельностью испытуемого, так как речь идёт о воображаемых движениях, во-вторых, сменой испытуемым стратегии поведения при невыполнении команд, выражающейся в представлении разных вариантов движений.

Рассмотрим корреляции случаев частотной модуляции в исследуемых диапазонах. В этом случае считалось всё число событий частотной модуляции (табл. 1).



**Рис. 5.** Кластеризация результатов анализа соответствий методом дальнего соседа (НЧ – низкочастотная модуляция, ВЧ – высокочастотная модуляция. После «:» следует число случаев данного феномена на двухсекундном отрезке, предшествующем либо успешному выполнению команд, либо завершению времени, отведённого на выполнение команды.

Цифра «3» означает, что число событий модуляции было три и больше)

**Fig. 5.** Clustering correspondence analysis results according to a furthest neighbour method (LF – low-frequency modulation, HF – high-frequency modulation. After ":" there is a number of cases in a two-second interval preceding either a successful command execution or the end of the time allotted for the command execution. Number "3" means that the number of modulation events was three or more)

Таблица 1  
Table 1

**Корреляции общего числа случаев частотной модуляции  
в зависимости от успешного выполнения команды**

**Correlations of the total number of frequency modulation cases depending  
on a successful command execution**

		7–10 Гц Hz		9–12 Гц Hz		12–15 Гц Hz		15–20 Гц Hz		20–25 Гц Hz	
		НЧ LF	ВЧ HF	НЧ LF	ВЧ HF	НЧ LF	ВЧ HF	НЧ LF	ВЧ HF	НЧ LF	ВЧ HF
7–10 Гц Hz	НЧ LF		◆		■						
	ВЧ HF	▼		■	◆					■	
9–12 Гц Hz	НЧ LF		●		◆						
	ВЧ HF			▼			■		■		
12–15 Гц Hz	НЧ LF				●		◆		◆		
	ВЧ HF			●		▼		◆		■	
15–20 Гц Hz	НЧ LF				●		▼		◆		
	ВЧ HF			●		▼		▼		■	
20–25 Гц Hz	НЧ LF					●		●			◆
	ВЧ HF	▼	●		●					▼	

**Примечания:** 1. Выше главной диагонали таблицы располагаются данные, полученные при невыполнении команды, ниже – при выполнении.

2. Отмечены только статистически значимые коэффициенты корреляции: ▼ – отрицательный для успешного выполнения команд, ● – положительный для успешного выполнения команд, ◆ – отрицательный для невыполненной команды, ■ – положительный для выполненной команды.

**Notes:** 1. Above the main table diagonal there are data obtained when the command was not executed, below – when it was executed.

2. Only statistically significant correlation coefficients are marked: ▼ – negative for a successful command execution, ● – positive for a successful command execution, ◆ – negative for an unexecuted command, ■ – positive for an executed command.

Полученные результаты демонстрируют положительную связь между числом случаев высокочастотной модуляции в диапазоне 9–12 Гц и числом случаев низкочастотной модуляции в других исследуемых диапазонах сигнала в случае успешного выполнения команд. Таким образом, активная частотная модуляция, направленная на уменьшение периода

волн ЭЭГ, в этом диапазоне связана с увеличением периода волн во всех других частотных диапазонах в том случае, если команда выполнялась верно. Если же команда не выполнялась, то данный феномен не наблюдался. Обращает на себя внимание, что во всех частотных диапазонах высокочастотная и низкочастотная модуляции находились в реци-

прокных отношениях, т.е. рост числа случаев высокочастотной модуляции приводил к снижению числа случаев низкочастотной модуляции и наоборот.

**Заключение.** На основе оригинальных алгоритмов оценки частотной модуляции были изучены феномены изменения периода пик-пик для волн ЭЭГ в каждом из пяти частотных диапазонов: 7–10 Гц, 9–12 Гц, 12–15 Гц, 15–20 Гц, 20–25 Гц. С использованием как методов корреляционного анализа, так и разведочной статистики показано, что реально выполняемые движения испытуемых связаны с высоким количеством низкочастотных модуляций в диапазоне 12–20 Гц при отсутствии модулирующих влияний в диапазоне ниже 12 Гц, что позволяет предположить наличие минимум двух контуров для каждого (ВЧ и НЧ) варианта модуляции, работающих в рамках сво-

его частотного диапазона ЭЭГ. Для случаев невыполнения команд характерны выраженные паттерны высокочастотной модуляции. Результаты корреляционного анализа демонстрируют положительную связь между числом случаев высокочастотной модуляции в диапазоне 9–12 Гц и числом случаев низкочастотной модуляции во всех других исследуемых диапазонах сигнала в случае успешного выполнения команд. Таким образом, активная частотная модуляция, направленная на уменьшение периода волн ЭЭГ в этом диапазоне, связана с увеличением периода волн во всех других частотных диапазонах в том случае, если команда выполнялась верно. Полученные результаты позволяют рассмотреть частотную модуляцию ЭЭГ как один из феноменов, потенциально представляющих интерес для ИМК на основе паттернов  $\mu$ -ритма.

*Работа поддержана грантом РФФИ 19-29-01156.мк.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. *Yadav D., Yadav S., Veer K.* A comprehensive assessment of Brain Computer Interfaces: Recent trends and challenges. *Journal of Neuroscience Methods.* 2020; 346: 108918.
2. *Qin L., Kamousi B., Liu, ZM., Ding L., He B.* Classification of motor imagery tasks by means of time-frequency-spatial analysis for brain-computer interface applications: International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, 2005, March 16–20. Arlington; 2005: 374–376.
3. *McFarland D.J., Wolpaw J.R.* EEG-based brain-computer interface. *Current opinion in biomedical engineering.* 2017; 4: 194–200.
4. *Chang S. Nam, Anton Nijholt, Fabien Lotte.* Brain-Computer Interfaces Handbook. Technological and Theoretical Advances. New York: CRC Press; 2018. 814.
5. *Bettina S., Rainer G.* Real-time fMRI for brain-computer interfacing. *National Center for Biotechnology Information.* 2020; 168: 289–302.
6. *Chen C.W., Ju M.S., Sun Y.N., Lin C.C.K.* Model analyses of visual biofeedback training for EEG-based brain-computer interface. *J. Compt. Neurosci.* 2009; 27: 357–368.
7. *Фролов А.А., Гусек Д., Бобров П.Д., Мокиенко О.А., Черникова Л.А., Коновалов Р.Н.* Локализация источников электрической и фокусов гемодинамической активности мозга при воображении движения. *Физиология человека.* 2014; 40: 45–56.
8. *Туровский Я.А., Борзунов С.В., Алексеев В.Ю., Карпова М.А.* Частотная модуляция электроэнцефалограммы при фотостимуляции. *Биофизика.* 2021; 66 (3): 583–589.
9. *Литвин А.А., Калинин А.Л., Тризна Н.М.* Использование данных доказательной медицины в клинической практике. *Проблемы здоровья и экологии.* 2008: 4.

*Поступила в редакцию 13.09.2021; принята 08.10.2021.*

### Авторский коллектив

**Туровский Ярослав Александрович** – доктор технических наук, кандидат медицинских наук, доцент кафедры цифровых технологий, заведующий лабораторией медицинской кибернетики факультета компьютерных наук, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1; ведущий научный сотрудник, ФГБУН Институт проблем

управления им. В.А. Трапезникова Российской академии наук. 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, 65; e-mail: yaroslav\_turovsk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-885X>.

**Давыдова Анастасия Сергеевна** – студентка 4 курса, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1; e-mail: yaroslav\_turovsk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8546-0986>.

**Алексеев Виктор Юрьевич** – студент 2 курса магистратуры, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1; e-mail: yaroslav\_turovsk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4541-9978>.

#### Образец цитирования

Туровский Я.А., Давыдова А.С., Алексеев В.Ю. Особенности частотной модуляции  $\mu$ -ритма при выполнении воображаемых движений. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 143–152. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-143-152.

## CHARACTERISTICS OF $\mu$ -RHYTHM FREQUENCY MODULATION UNDER IMAGINARY MOVEMENTS

Ya.A. Turovskiy<sup>1,2</sup>, A.S. Davydova<sup>2</sup>, V.Yu. Alekseev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup> Voronezh State University, Voronezh, Russia

The aim of the paper is to assess the phenomena of EEG frequency modulation while performing real and imaginary movements necessary for BCI control.

**Materials and Methods.** The study enrolled a group of 30 volunteers of both sexes, aged 17 to 23. The subjects had to execute four commands and to run them randomly following the program instruction. The experiment was carried out in two ways: physically and mentally. Firstly, each command corresponded to a certain subject's movement. Secondly, the same commands were not performed, they were only imaginary. The command was considered successfully executed if a volunteer was able to follow the program instruction and to hold the position for 2 seconds. The analysis of the results was carried out for five frequency ranges: 7–10 Hz, 9–12 Hz, 12–15 Hz, 15–20 Hz, 20–25 Hz.

**Results.** Correlation analysis and exploratory statistics (namely, correspondence analysis and cluster analysis) were used to process the generated electroencephalographic parameters. The actually performed subjects' movements were associated with a high number of low-frequency modulations in the 12–20 Hz range in the absence of modulating influences in the range below 12 Hz. Pronounced patterns of high-frequency modulation were peculiar for unexecuted commands.

**Conclusion.** The results of the correlation analysis demonstrate a positive relationship between the number of cases of high-frequency modulation in the range of 9–12 Hz with the number of cases of low-frequency modulation in all other studied signal ranges in case of successful command execution.

**Key words:** brain-computer interface,  $\mu$ -rhythm, frequency modulation, EEG.

*This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant № 19-29-01156 МК)*

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

#### References

1. Yadav D., Yadav S., Veer K. A comprehensive assessment of Brain Computer Interfaces: Recent trends and challenges. *Journal of Neuroscience Methods*. 2020; 346: 108918.
2. Qin L., Kamousi B., Liu, ZM., Ding L., He B. *Classification of motor imagery tasks by means of time-frequency-spatial analysis for brain-computer interface applications*: International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering. 2005, March 16–20. Arlington; 2005: 374–376.

3. McFarland D.J., Wolpaw J.R. EEG-based brain-computer interface. *Current opinion in biomedical engineering*. 2017; 4: 194–200.
4. Chang S. Nam, Anton Nijholt, Fabien Lotte. Brain-Computer Interfaces Handbook. *Technological and Theoretical Advances*. New York: CRC Press; 2018. 814.
5. Bettina S., Rainer G. Real-time fMRI for brain-computer interfacing. *National Center for Biotechnology Information*. 2020; 168: 289–302.
6. Chen C.W., Ju M.S., Sun Y.N., Lin C.C.K. Model analyses of visual biofeedback training for EEG-based brain-computer interface. *J. Compt. Neurosci*. 2009; 27: 357–368.
7. Frolov A.A., Gusek D., Bobrov P.D., Mokienco O.A., Chernikova L.A., Konovalov R.N. Lokalizatsiya istochnikov elektricheskoy i fokusov gemodinamicheskoy aktivnosti mozga pri voobrazhenii dvizheniya [Localization of sources of electrical brain function and foci of brain hemodynamic activity under imaginary movements]. *Fiziologiya cheloveka*. 2014; 40: 45–56 (in Russian).
8. Turovskiy Ya.A., Borzunov S.V., Alekseev V.Yu., Karpova M.A. Chastotnaya modulyatsiya elektroentsefalogrammy pri fotostimulyatsii [Electroencephalogram frequency modulation under photostimulation]. *Biofizika*. 2021; 66 (3): 583–589 (in Russian).
9. Litvin A.A., Kalinin A.L., Trizna N.M. Ispol'zovanie dannykh dokazatel'noy meditsiny v klinicheskoy praktike [Use of evidence-based medicine data in clinical practice]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2008: 4 (in Russian).

Received September 13, 2021; accepted October 08, 2021.

#### Information about the authors

**Turovskiy Yaroslav Aleksandrovich**, Doctor of Sciences (Engineering), Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Digital Technologies, Head of the Laboratory of Medical Cybernetics, Department of Computer Science, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Sq., 1; Leading Researcher, V.A. Trapeznikov Institute for Control Sciences, Russian Academy of Sciences. 117997, Russia, Moscow, Profsoyuznaya St., 65; e-mail: yaroslav\_turovsk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-885X>.

**Davydova Anastasiya Sergeevna**, 4<sup>th</sup>-year Student, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Sq., 1; e-mail: yaroslav\_turovsk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8546-0986>.

**Alekseev Viktor Yur'evich**, 2<sup>nd</sup>-year MSc Student, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Sq., 1; e-mail: yaroslav\_turovsk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4541-9978>.

#### For citation

Turovskiy Ya.A., Davydova A.S., Alekseev V.Yu. Osobennosti chastotnoy modulyatsii  $\mu$ -ritma pri vypolnenii voobrazhaemykh dvizheniy [Characteristics of  $\mu$ -rhythm frequency modulation under imaginary movements]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2021; 4: 143–152. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-143-152 (in Russian).



УДК 616-09.29:616(43+006):612.17:612.46:612.015.11  
DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-153-167

## ОСОБЕННОСТИ РЕДОКС-СТАТУСА КРЫС РАЗНОГО ПОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, КАРЦИНОМЕ ГЕРЕНА И СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

И.А. Горошинская, Е.М. Франциянц, И.В. Каплиева, Л.А. Немашкалова,  
Л.К. Трепитаки, П.С. Качесова, Е.И. Сурикова, В.А. Бандовкина,  
М.И. Морозова, И.М. Котиева, А.В. Шапошников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,  
г. Ростов-на-Дону, Россия

*Учитывая коморбидность рака и диабета, роль свободнорадикальных процессов при этих состояниях и зависимость течения патологических процессов от пола животных, целью исследования явилось изучение интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности ключевого антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД) в сердце, почках, печени, а также в опухоли крыс разного пола при сахарном диабете (СД), карциноме Герена (КГ) и при их сочетании.*

*Материалы и методы. В исследование были включены 80 белых нелинейных крыс обоего пола массой 180–220 г, разделенных на 4 группы по 10 животных каждого пола. На момент переживки КГ уровень глюкозы в крови животных с алloxановым СД составил  $25,4 \pm 1,2$  ммоль/л. Содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) и активность СОД исследованы общепринятыми спектрофотометрическими методами. Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 10.0.*

*Результаты. Наиболее выраженные изменения изученных показателей выявлены в сердце самок при изолированной КГ и КГ, растущей на фоне СД: более чем трехкратное увеличение МДА, значимый прирост ДК на фоне повышения активности СОД в 5,5–6,3 раза относительно интактных животных. В ткани КГ прослеживалась зависимость степени выраженности увеличения содержания МДА от размеров опухоли: максимальное увеличение обоих показателей наблюдалось у самок при росте КГ на фоне СД.*

*Выводы. Направленность изменения содержания продуктов ПОЛ и активности СОД в сердце, почках и печени крыс при СД и опухолевом росте зависит от типа исследованной ткани и пола животных. Обнаруженные в ткани сердца нарушения редокс-статуса могут вносить значимый вклад в развитие кардиопатологии, часто наблюдаемой при СД и злокачественном росте.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, карцинома Герена, крысы, сочетанная патология, сердце, почки, печень, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, супероксиддисмутаза.

**Введение.** Процессы свободнорадикального окисления и генерации активированных метаболитов играют важную роль в регуляции основополагающих клеточных программ, таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз, с нарушением которых связано возникновение злокачественной трансформации и прогрессирование неоплазии [1–3].

В связи с этим общепризнанной является роль оксидативного стресса при опухолевом росте [4, 5]. Анализ литературных данных свидетельствует, что в целом в процессе развития и прогрессирования онкопатологии происходит интенсификация реакций свобод-

норадикального окисления и истощение антиоксидантных резервов организма [6, 7].

Патофизиологическая роль окислительного стресса установлена и при сахарном диабете (СД) [8–11]. Отмечается, что рак и СД взаимосвязаны [12, 13]. При обеих патологиях показана зависимость метаболических изменений от пола экспериментальных животных. Так, у самок и самок мышей выявлены значительные различия в регуляции системы плазминогена и сроках формирования экспериментальной меланомы на фоне хронической нейрогенной боли [14], функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечнико-

вой оси организма при опухолевом процессе [15] и влиянии нокаута по гену урокиназы на рост меланомы в эксперименте [16]. Изучение в почечной ткани уровней маркеров ангиогенеза и фибринолитической системы показало, что при острой ишемии почки метаболические нарушения у молодых самок наступали позже, чем у молодых и старых самцов, а также старых самок [17].

Исследований окислительного статуса разных тканей при опухолевом росте на фоне СД ранее не проводилось, а имеющиеся в литературе данные по динамике изменения активности антиоксидантных ферментов при развитии СД в крови больных и тканях экспериментальных животных противоречивы [8].

**Цель исследования.** Изучить интенсивность перекисного окисления липидов и активность ключевого фермента антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы в сердце, почках, печени, а также в опухоли у крыс разного пола при сахарном диабете, карциноме Герена и при их сочетании.

**Материалы и методы.** В исследование были включены белые нелинейные крысы обоего пола массой 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Работа с животными проводилась в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол экспериментального исследования одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020, протокол этического комитета № 21/99.

Животные были разделены на 4 группы (по 10 каждого пола): 1) интактные животные; 2) животные с СД; 3) животные с ростом перевивной карциномы Герена (КГ); 4) животные с ростом перевивной карциномы Герена на фоне СД. Для воспроизведения экспериментального диабета животным однократно внутрибрюшинно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса и в течение недели измеряли уровень глюкозы в крови. На момент перевивки опухоли у животных четвертой группы средний показатель глюкозы в крови составил  $25,4 \pm 1,2$  ммоль/л, тогда как в группе интактных животных –

$5,2 \pm 0,3$  ммоль/л. Крысам третьей и четвертой групп спустя 1 нед. стойкой гипергликемии подкожно вводили по 0,5 мл взвеси клеток опухоли Герена в физиологическом растворе в разведении 1:5. Через 3 дня после подкожной трансплантации штамма карциномы Герена регистрировали подкожный рост опухоли. Размеры подкожных опухолевых узлов измеряли с помощью штангенциркуля и рассчитывали объем опухоли по формуле  $V=a \times b \times c$  (где  $a$ ,  $b$  и  $c$  – линейные размеры в см). При изучении метаболического статуса тканей забой животных всех групп проводили с помощью гильотины через 10 дней после перевивки опухоли животным 3-й и 4-й групп, поскольку к этому сроку объем опухоли у животных обоего пола достигал достаточного размера ( $>12$  см<sup>3</sup>), а гибель опухолевых животных начиналась после 11-го дня (средняя продолжительность жизни животных по группам составляла от  $15,8 \pm 1,2$  до  $27,3 \pm 2,1$  дня). Животные 1-й и 2-й групп были контрольными по отношению к 3-й и 4-й группам, и их забой осуществлялся в тот же день.

Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию в тканях первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) и ТБК-положительных продуктов в пересчете на малоновый диальдегид (МДА) – наиболее стабильный вторичный продукт ПОЛ. Определяли также активность супероксиддисмутазы (СОД) по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде; активность фермента выражали в усл. ед./г ткани. Все показатели определяли в 10 % гомогенатах тканей общепринятыми спектрофотометрическими методами [18].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок, а также с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. В таблицах данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ), указаны также медиана и значения

нижнего и верхнего квартилей (Ме (Q25; Q75)). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  и имеющими тенденцию к статистической значимости при  $0,05 < p < 0,1$ .

**Результаты.** Содержание продуктов ПОЛ: МДА и ДК, а также активность СОД в сердце крыс представлены в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1

**Содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и активность супероксиддисмутазы в ткани сердца крыс с сахарным диабетом при развитии карциномы Герена**

**Content of malonic dialdehyde, diene conjugates and activity of superoxide dismutase in the heart tissue of rats with diabetes mellitus associated with Guerin's carcinoma development**

Показатель Parameter	Интактные животные Intact animals	Сахарный диабет Diabetes mellitus	Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Диабет + карцинома Герена Diabetes mellitus + Guerin's carcinoma
МДА, нмоль/г самцы MDA, nmol/g males	16,03±1,96 17,37 (13,6; 19,9)	14,87±2,66 13,4 (6,8; 20,4)	14,86±1,2 14,9 (12,7; 17,0)	12,86±1,13 12,48 (9,0; 16,1)
МДА, нмоль/г самки MDA, nmol/g females	14,46±1,3 14,66 (11,2; 17,2)	43,24±2,56 43,03 (38,7; 46,3) $p=0,0000$ $p_3=0,0000$	46,89±2,23 47,39 (41,7; 51,9) $p=0,0000$ $p_3=0,0000$	46,88±3,09 45,11 (39,2; 56,3) $p=0,0000$ $p_3=0,0000$
ДК, мкмоль/г самцы DC, $\mu\text{mol/g}$ males	20,61±2,17 21,62 (14,9; 25,9)	24,5±1,71 24,49 (19,3; 27,6)	42,05±1,5 42,05 (37,9; 46,2) $p=0,0000$ $p_1=0,0000$	23,75±1,52 22,92 (19,2; 26,4) $p_2=0,0000$
ДК, мкмоль/г самки DC, $\mu\text{mol/g}$ females	20,69±0,81 21,07 (18,4; 21,6)	15,05±1,06 15,22 (12,3; 16,4) $p=0,0005$ $p_3=0,0002$	36,37±3,62 34,21 (28,4; 45,2) $p=0,0005$ $p_1=0,0000$	28,38±1,39 28,5 (25,4; 31,1) $p=0,000147$ $p_1=0,0000$ $p_2=0,0534$ $p_3=0,0371$
СОД, ед./г самцы SOD, U/g males	30,29±3,43 31,72 (28,3; 37,3)	14,02±1,58 13,07 (10,2; 18,3) $p=0,0004$	8,95±0,82 8,85 (7,6; 11,1) $p=0,0000$ $p_1=0,0106$	8,69±0,93 8,46 (6,2; 11,7) $p=0,0000$ $p_1=0,0093$
СОД, ед./г самки SOD, U/g females	8,38±0,82 8,38 (7,5; 9,7) $p_3=0,0000$	10,71±1,33 10,71 (8,2; 12,7)	46,17±10,86 47,6 (13,8; 71,5) $p=0,0027$ $p_1=0,0045$ $p_3=0,0031$ 1) 10,58±2,29 (4) 2) 69,89±8,39 (6)	52,88±4,6 58,08 (37,8; 64,8) $p=0,0000$ $p_1=0,0000$ $p_3=0,0000$

**Примечание.** Статистическая значимость различий:  $p$  – по сравнению с группой интактных животных,  $p_1$  – по сравнению с группой животных с сахарным диабетом,  $p_2$  – по сравнению с группой животных с карциномой Герена,  $p_3$  – между самцами и самками.

**Note.** Statistical significance of differences:  $p$  – compared with the group of intact animals,  $p_1$  – compared with the group of animals with diabetes mellitus,  $p_2$  – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma,  $p_3$  – comparison of male and female rats.

У интактных животных половых различий в содержании продуктов ПОЛ в сердце выявлено не было. У самцов уровень МДА оставался неизменным как при изолированных СД и КГ, так и при сочетанной патологии, т.е. злокачественном росте КГ у крыс с СД. В отличие от самцов, у самок наблюдалось резкое увеличение содержания МДА в ткани сердца при всех изученных состояниях. При СД уровень МДА был увеличен в 3 раза, при росте карциномы Герена как на фоне СД, так и без него – в 3,2 раза относительно интактных животных. При этом наблюдалось высоко значимое превышение содержания МДА у самок относительно самцов: при СД в 2,9 раза, карциноме Герена в 3,2 раза, сочетанной патологии в 3,6 раза.

При СД содержание ДК в сердце самцов значимо не изменялось, а у самок оказалось сниженным на 27,3 % относительно интактных животных, что привело к более высокому уровню данного продукта ПОЛ у самцов по сравнению с самками (на 38,8 %). При карциноме Герена наблюдался рост содержания ДК у животных обоего пола: у самцов на 104 %, у самок на 75,8 % относительно интактных животных соответствующего пола. Отметим, что уровень ДК при карциноме Герена был выше, чем при СД: у самцов на 71,6 %, у самок на 141,7 %. При росте карциномы Герена на фоне СД содержание ДК было ниже, чем при только злокачественном росте: у самцов на 43,5 %, а у самок на 22 %. При этом у самок уровень данного продукта оставался выше, чем у интактных самок, на 37,2 % и превышал уровень у самцов с сочетанной патологией на 19,5 %. У самцов при сочетанной патологии значимых отличий от интактных животных не наблюдалось.

Особенно выраженные отличия между самцами и самками наблюдались в активности СОД – основного антиоксидантного фермента, в значительной степени определяющего выраженность окислительного стресса, а также лабильно реагирующего на уровень промежуточных продуктов ПОЛ. У самцов имело место снижение активности СОД при всех изученных патологических состояниях, наиболее выраженное при злокачественном росте: на 70,5 % при карциноме Герена и на 71,3 % при ее росте на фоне СД, в то время как при самом СД активность СОД была ниже,

чем у интактных самцов, на 53,7 % и выше, чем в обеих группах с карциномой Герена, на 56,6–61,3 %. У самок, у которых в интактном состоянии активность СОД в сердце была в 3,6 раза ниже, чем у самцов, при росте карциномы Герена наблюдалась активация СОД в среднем в 5,5–6 раз. При развитии опухоли у животных с СД увеличение активности фермента наблюдалось у всех животных и достигало 6,3 раза относительно интактных самок и 4,8 раза относительно животных с СД. У крыс без СД при росте карциномы Герена активация СОД наблюдалась у 6 из 10 крыс-самок – в 8,3 раза относительно интактных животных, а у 4 крыс оставалась на неизменном уровне.

Результаты исследования показателей ПОЛ в ткани почек крыс представлены в табл. 2.

Сопоставление содержания продуктов ПОЛ в почках интактных животных показало более высокое содержание ДК у самок по сравнению с самцами – на 52,9 %.

При развитии СД наблюдалось увеличение содержания обоих продуктов ПОЛ и у самцов, и у самок. У самцов уровень МДА был повышен на 37,5 %, ДК – на 270,4 %, у самок выявлена тенденция к повышению: МДА на 42,2 %, ДК на 13,3 % (относительно интактных животных).

При карциноме Герена уровень МДА в почках животных обоего пола не изменялся, а уровень ДК был резко увеличен у самцов – на 257,4 %, у самок повышение составило 29,9 %.

При росте карциномы Герена на фоне СД статистически значимые разнонаправленные изменения продуктов ПОЛ относительно интактных животных наблюдались только у самцов. Содержание МДА было увеличено на 68,6 % и превышало уровень в группе самцов с карциномой Герена без СД на 91,9 %, а содержание ДК, напротив, было снижено у 9 из 10 животных – на 31 % относительно интактных животных и в 5,2–5,4 раза относительно животных только с карциномой Герена и только с СД. Лишь у одного животного с сочетанной патологией содержание ДК оказалось высоким, как и при отдельно протекающих патологиях. У самок с карциномой Герена на фоне СД содержание МДА было снижено на 33,4 % относительно СД, а содержание ДК – на 14,3 % относительно карциномы Герена.

Таблица 2

Table 2

**Содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов  
и активность супероксиддисмутазы в ткани почек крыс с сахарным диабетом  
при развитии карциномы Герена**

**Content of malonic dialdehyde, diene conjugates and activity of superoxide  
dismutase in the kidney tissue of rats with diabetes mellitus associated  
with Guerin's carcinoma development**

Показатель Parameter	Интактные животные Intact animals	Сахарный диабет Diabetes mellitus	Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Диабет + карцинома Герена Diabetes mellitus + Guerin's carcinoma
МДА, нмоль/г самцы MDA, nmol/g males	10,55±1,42 11,09 (7,3; 13,8)	14,66±0,66 14,58 (13,3; 16,15) p=0,0177	9,27±1,17 8,7 (6,4; 10,3) p <sub>1</sub> =0,0008	17,79±2,9 18,18 (9,1; 20,4) p=0,0383 p <sub>2</sub> =0,0141
МДА, нмоль/г самки MDA, nmol/g females	13,71±1,51 14,83 (12,8; 16,9)	19,49±2,38 17,1 (13,9; 26,5) p=0,0557 p <sub>3</sub> =0,0666	14,49±1,27 14,43 (12,2; 16,8) p <sub>1</sub> =0,0805 p <sub>3</sub> =0,0073	12,99±1,32 13,42 (10,2; 16,0) p <sub>1</sub> =0,0284
ДК, мкмоль/г самцы DC, μmol/g males	9,1±0,97 8,38 (6,55; 9,69)	33,71±1,59 32,58 (29,5; 38,1) p=0,0000	32,52±1,09 32,54 (30,5; 34,6) p=0,0000	6,28±0,3 (9) 6,28 (5,4; 6,9) p=0,017 p <sub>1</sub> =0,0000 p <sub>2</sub> =0,0000 32,33 (1)
ДК, мкмоль/г самки DC, μmol/g females	13,91±0,58 13,66 (12,8; 14,9) p <sub>3</sub> =0,0005	15,76±0,84 15,42 (15,0; 17,2) p=0,087 p <sub>3</sub> =0,0000	18,07±0,89 18,03 (15,8; 20,1) p=0,001 p <sub>1</sub> =0,0765 p <sub>3</sub> =0,0000	15,49±0,79 15,42 (13,7; 17,5) p <sub>2</sub> =0,0439 p <sub>3</sub> =0,0000
СОД, ед./г самцы SOD, U/g males	36,95±3,37 40,79 (23,9; 44,0)	59,17±7,11 50,38 (40,8; 87,4) p=0,0113	5,67±0,85 5,28 (3,6; 6,7) p=0,0000 p <sub>1</sub> =0,0000	58,29±7,82 55,79 (44,2; 60,4) p=0,022 p <sub>2</sub> =0,0000
СОД, ед./г самки SOD, U/g females	26,03±3,66 25,27 (18,7; 27,6) p <sub>3</sub> =0,0414	28,67±5,75 32,07 (7,7; 44,6) p <sub>3</sub> =0,0037	17,63±4,24 12,99 (7,1; 31,6) p <sub>3</sub> =0,0128	35,38±3,47 37,66 (22,3; 43,2) p=0,0802 p <sub>2</sub> =0,0046 p <sub>3</sub> =0,0154

**Примечание.** Статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой интактных животных, p<sub>1</sub> – по сравнению с группой животных с сахарным диабетом, p<sub>2</sub> – по сравнению с группой животных с карциномой Герена, p<sub>3</sub> – между самцами и самками.

**Note.** Statistical significance of the differences: p – compared with the group of intact animals, p<sub>1</sub> – compared with the group of animals with diabetes mellitus, p<sub>2</sub> – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma, p<sub>3</sub> – comparison of male and female rats.

У самок уровень МДА в группах только с СД и только с карциномой Герена был выше, чем у самцов, на 32,9 и 56,3 % соответственно, а уровень ДК ниже на 53,2 и 44,4 % за счёт рез-

кого увеличения показателя у самцов. При сочетанной патологии содержание ДК у самок превышало уровень у большинства самцов в 2,5 раза.

Активность СОД у самцов была статистически значимо выше при СД и росте карциномы Герена на фоне СД на 57,8–60,1 % по сравнению с интактными животными, в то время как при изолированном развитии опухоли наблюдалось снижение активности фермента в 6,5 раза. У самок только при сочетанной патологии была выявлена тенденция к повышению активности СОД на 35,9 % по сравнению с интактными животными и значимое двукратное превышение

относительно группы с карциномой Герена без СД. Активность СОД у самцов была статистически значимо выше, чем у самок, во всех случаях, кроме карциномы Герена.

Исследование содержания МДА, диеновых конъюгатов и активности СОД было проведено также в тканях опухолей крыс обоего пола в зависимости от наличия или отсутствия у животных СД на момент перевивки карциномы Герена (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

**Содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и активность супероксиддисмутазы в ткани опухолей крыс при развитии карциномы Герена на фоне сахарного диабета**

**Content of malonic dialdehyde, diene conjugates and activity of superoxide dismutase in tumor tissue of rats with diabetes mellitus associated with Guerin's carcinoma development**

Показатель Parameter	Самцы Males		Самки Females	
	Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Диабет + карцинома Герена Diabetes mellitus + Guerin's carcinoma	Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Диабет + карцинома Герена Diabetes mellitus + Guerin's carcinoma
Объем опухоли на 10-й день, см <sup>3</sup> Tumor volume, Day 10, cm <sup>3</sup>	12,3±1,3	17,5±1,14 p=0,0103	23,6±2,5 p <sub>1</sub> =0,001	16,0±1,8 p <sub>1</sub> =0,0327
Объем опухоли на 14-й день, см <sup>3</sup> Tumor volume, Day 14, cm <sup>3</sup>	68,14±8,38	119,5±12,4 p=0,0041	50,41±5,22	39,33±3,84 p <sub>1</sub> =0,0001
МДА, нмоль/г MDA, nmol/g	0,722±0,076 0,71 (0,56; 0,86)	1,348±0,162 1,12 (0,9; 1,6) p=0,0025	0,447±0,043 0,42 (0,38; 0,49) p <sub>1</sub> =0,0057	0,387±0,081 0,30 (0,19; 0,69) p <sub>1</sub> =0,0000
ДК, мкмоль/г DC, μmol/g	33,34±5,65 26,63 (20,9; 38,4)	24,27±1,54 24,27 (19,6; 27,7)	25,56±2,86 24,02 (20,6; 30,4)	19,72±1,14 20,15 (16; 22,6) p=0,0741 p <sub>1</sub> =0,029
СОД, ед./г SOD, U/g	5,64±0,745 5,96 (3,63; 7,65)	9,59±1,717 8,27 (5,49; 13,59) p=0,0492	8,638±0,743 8,5 (6,26; 10,84) p <sub>1</sub> =0,0107	10,39±0,717 10,39 (8,6; 11,4)

**Примечание.** Статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой животных с карциномой Герена, p<sub>1</sub> – между самцами и самками.

**Note.** Statistical significance of differences: p – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma, p<sub>1</sub> – comparison of male and female rats.

Содержание МДА в ткани карциномы Герена, развитие которой происходило на фоне СД, у самцов было на 86,7 % выше, чем в опухоли у животных без СД; у самок значимых

различий между указанными группами не наблюдалось. В содержании ДК у самок выявлена лишь тенденция к более низкому уровню (на 13,4 %) при росте опухоли на фоне СД.

При этом в опухолевой ткани самцов уровень МДА и ДК был выше, чем у самок, при росте опухоли у животных с СД различия в МДА достигали 3,5 раза, а ДК – 23,1 %. Это свидетельствует о более высокой интенсивности ПОЛ в опухолевой ткани самцов по сравнению с самками, особенно при сочетанной патологии. Активность СОД в опухоли самцов с СД была повышена на 70 %, в опухоли самок значимых различий не выявлено. Важно отметить, что у самцов с СД на 10-й день после перевивки (срок, на котором оценивали уровень ПОЛ и активность СОД) средний объем опухоли был на 42,3 % больше, чем при росте карциномы

Герена у самцов без СД. При этом у животных, оставленных для оценки продолжительности жизни, рост опухоли продолжался, и на 14-й день различия у самцов с СД и без него достигли 75,4 %. В то время как у самок намечалась тенденция к торможению роста опухоли, и на 14-й день у самок с СД средний объем опухоли был в 3 раза меньше, чем у самцов (табл. 3).

Ранее были исследованы показатели ПОЛ и разных звеньев антиоксидантной активности в ткани печени при развитии карциномы Герена на фоне СД [19]. Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4  
Table 4

**Содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и активность супероксиддисмутазы в ткани печени крыс с сахарным диабетом при развитии карциномы Герена**

**Content of malonic dialdehyde, diene conjugates and activity of superoxide dismutase in the liver tissue of rats with diabetes mellitus associated with Guerin's carcinoma development**

Показатель Parameter	Интактные животные Intact animals	Сахарный диабет Diabetes mellitus	Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Диабет + карцинома Герена Diabetes mellitus + Guerin's carcinoma
МДА, нмоль/г самцы MDA, nmol/g males	13,12±0,95 13,23 (12,4; 15,7)	18,77±0,74 18,99 (17,47; 19,6) p=0,0002	10,76±0,77 11,15 (8,4; 12,4) p=0,0689 p <sub>1</sub> =0,0000	17,52±1,63 16,71 (13,6; 21,2) p=0,0315 p <sub>2</sub> =0,0015
МДА, нмоль/г самки MDA, nmol/g females	41,04±1,55 41,04 (38,1; 44,0) p <sub>3</sub> =0,0000	37,79±3,28 37,08 (31,7; 39,5) p <sub>3</sub> =0,0000	21,73±1,47 22,12 (19,1; 25,5) p=0,0000 p <sub>1</sub> =0,0003 p <sub>3</sub> =0,0000	24,49±3,13 26,45 (15,1; 30,9) p=0,0002 p <sub>1</sub> =0,0089 p <sub>3</sub> =0,0635
ДК, мкмоль/г самцы DC, μmol/g males	4,423±0,506 4,72 (3,57; 5,6)	8,837±0,394 9,06 (7,85; 9,85) p=0,0000	7,41±1,16 7,165 (3,99; 11,2) p=0,0297	7,17±0,873 6,91 (5,95; 7,85) p=0,014 p <sub>1</sub> =0,0989
ДК, мкмоль/г самки DC, μmol/g females	8,656±0,2 8,658 (8,17; 9,14) p <sub>3</sub> =0,000000	7,682±1,121 7,665 (5,53; 7,9)	10,627±1,267 9,87 (7,04; 15,18) p <sub>1</sub> =0,0988 p <sub>3</sub> =0,0775	5,943±0,549 5,805 (4,51; 7,13) p=0,0002 p <sub>2</sub> =0,0032
СОД, ед./г самцы SOD, U/g males	52,53±7,29 49,3 (34,7; 76,0)	101,48±2,23 100,9 (98,4; 105,6) p=0,0000	129,75±14,41 106,9 (97,8; 187,4) p=0,0002 p <sub>1</sub> =0,0685	37,41±4,27 34,91 (28,7; 47,1) p=0,0902 p <sub>1</sub> =0,0000 p <sub>2</sub> =0,0000

Показатель Parameter	Интактные животные Intact animals	Сахарный диабет Diabetes mellitus	Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Диабет + карцинома Герена Diabetes mellitus + Guerin's carcinoma
СОД, ед./г самки SOD, U/g females	43,78±2,55 43,75(39;48,4)	73,93±12,94 74,42 (50,0; 114,3) p=0,0345 p <sub>3</sub> =0,050	49,4±4,58 49,4 (37,0; 61,8) p <sub>1</sub> =0,0907 p <sub>3</sub> =0,0000	27,07±3,52 25,19 (18,6; 36,6) p=0,0012 p <sub>1</sub> =0,0026 p <sub>2</sub> =0,0011 p <sub>3</sub> =0,0777

**Примечание.** Статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой интактных животных, p<sub>1</sub> – по сравнению с группой животных с сахарным диабетом, p<sub>2</sub> – по сравнению с группой животных с карциномой Герена, p<sub>3</sub> – между самцами и самками.

**Note.** Statistical significance of differences: p – compared with the group of intact animals, p<sub>1</sub> – compared with the group of animals with diabetes mellitus, p<sub>2</sub> – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma, p<sub>3</sub> – comparison of male and female rats.

**Обсуждение.** Сравнительный анализ содержания продуктов ПОЛ в тканях разных органов крыс показал, что при СД наблюдается увеличение уровня МДА и ДК в почках (у самцов статистически значимое, у самок – тенденция) и печени (только у самцов). В то время как в сердце изменения были выявлены только у самок и заключались в трехкратном увеличении МДА и снижении ДК на 27%. При этом у самцов регистрировалась активация СОД в почках и печени (в большей степени, чем у самок) на фоне двукратного снижения активности СОД в сердце, тогда как у самок отмечалась только активация СОД в печени. Окислительный стресс рассматривают в качестве одной из основных причин осложнений при СД [8]. Усиление интенсивности процессов ПОЛ в сердце, печени, почках и крови животных при аллоксановом диабете показано методом хемиллюминесцентного анализа [9]. Результаты нашей работы подтверждают интенсификацию ПОЛ, выявляя при этом наличие некоторых тканевых и половых различий. Анализ данных литературы, представленный в обзоре О.В. Чистяковой и соавт., свидетельствует о возможности как увеличения, так и снижения активности СОД в печени, почках и ряде других тканей экспериментальных животных в зависимости от сроков развития СД первого и второго типов [8]. Согласно нашим данным только для печени характерна активация СОД у животных обоего пола [19], сопровождающаяся нарушением сбалансированной работы ферментов первой линии антиокси-

дантной защиты, что является дополнительным повреждающим фактором при СД первого типа [8], экспериментальной моделью которого служит использованный нами аллоксановый диабет [20]. Одним из механизмов, обуславливающих значение окислительного стресса при диабете, является хроническое воспаление, повышающее риск развития диабета и играющее роль связующего звена, поскольку окислительный стресс стимулирует выработку медиаторов воспаления, а воспаление в свою очередь увеличивает производство активных форм кислорода [10, 21]. Ключевое значение дисбаланса между производством свободных радикалов и антиоксидантной системой, приводящего к снижению периферической чувствительности к инсулину, доказано и при СД второго типа [11].

При карциноме Герена у самцов в сердце, почках и печени накапливались ДК, при этом многократно уменьшалась активность СОД в сердце и почках и увеличивалась более чем в 2 раза в печени. У самок в меньшей степени, чем у самцов, увеличивался уровень ДК в почках, что сочеталось со снижением уровня МДА в печени, при этом в сердце отмечалось накопление обоих продуктов ПОЛ и многократное увеличение активности СОД у большинства животных. Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных нарушений окислительного статуса во всех изученных тканях, хотя направленность изменения показателей может иметь тканевые и половые различия.



При развитии карциномы Герена на фоне СД (сочетанная патология) у самцов наблюдалось увеличение содержания МДА в тканях печени и почек, а ДК только в печени при их снижении в почках. У самок, напротив, содержание обоих продуктов ПОЛ было снижено в печени, не изменялось в почках и было увеличено в сердце. Активность СОД у самцов в почках превышала уровень у интактных, а в сердце и печени была ниже, чем во всех других группах, тогда как у самок, напротив, в почках и сердце превышала активность фермента у интактных животных и при изолированном развитии СД или карциномы Герена, а в печени была значимо ниже ( $p$  – от 0,001 до 0,0025), чем в других группах.

Анализ динамики роста опухоли у самцов и самок на фоне СД в сопоставлении с показателями ПОЛ позволяет думать, что одним из факторов, обеспечивающих наибольший размер опухоли у самцов с СД, является интенсификация ПОЛ и активация в опухолевой ткани СОД, защищающей опухолевые клетки от развития окислительного стресса. Данный механизм опухолевой прогрессии обсуждается в новейших обзорах, опубликованных в зарубежной печати [22, 23].

Сопоставление изученных показателей в разных тканях показало, что наиболее выраженные изменения выявлены в сердце самок при изолированной карциноме Герена и КГ, растущей на фоне СД: более чем трехкратное увеличение МДА, значимый прирост ДК при многократном повышении активности СОД

относительно интактных животных. О наибольшей выраженности стрессорного повреждения сердца при сочетанном воздействии карциномы Герена и СД у самок по сравнению с самцами свидетельствует также двукратное превышение уровня кортизона в сердце самок [24]. Следует отметить, что ряд заболеваний сердца (ишемическая болезнь, постперикардиотомный синдром после аортокоронарного шунтирования) развиваются на фоне окислительного стресса [25, 26]. Данные литературы подтверждают ведущую роль окислительного стресса в дисфункции кардиомиоцитов и, как следствие, в установлении или прогрессировании сердечной недостаточности [27], а также в прогрессировании экспериментального злокачественного роста у самок [28].

**Заключение.** Направленность изменения содержания продуктов ПОЛ в сердце, почках и печени крыс при сахарном диабете и опухолевом росте зависит от исследованной ткани и пола животных. Максимальная активация СОД характерна для печени животных обоего пола при сахарном диабете, а при карциноме Герена наблюдается лишь в печени самцов и в сердце самок. В ткани карциномы Герена прослеживается зависимость степени выраженности увеличения содержания МДА от размеров опухоли. Нарушения редокс-статуса, наиболее заметные в ткани сердца при сахарном диабете и злокачественном росте, могут вносить значимый вклад в развитие кардиопатологии, часто наблюдаемой при этих заболеваниях.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Grek C.L., Tew K.D. Redox metabolism and malignancy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10 (4): 362–368. DOI: 10.1016/j.coph.2010.05.003.
2. Dawane J.S., Pandit V.A. Understanding redox homeostasis and its role in cancer. *J. Clin. Diagnos. Res.* 2012; 6 (10): 1796–1802. DOI: 10.7860/JCDR/2012/4947.2654.
3. Kashyap D., Tuli H.S., Sak K., Garg V.K., Goel N., Punia S., Chaudhary A. Role of reactive oxygen species in cancer progression. *Current Pharmacology Reports.* 2019; 5: 79–86. DOI: 10.3390/biom9110735.
4. Лю М.Б., Подобец И.С., Едыгенова А.К., Лю Б.Н. Активные формы кислорода и пероксигенация в инвазии и метастазировании неоплазм. *Успехи современной биологии.* 2004; 124 (4): 329–341.
5. Prasad S., Gupta S.C., Tyagi A.K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters.* 2017; 387: 95–105.
6. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово; 2006. 556.

7. Горожанская Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях. Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 6: 28–44.
8. Чистякова О.В., Сухов И.Б., Шпаков А.О. Роль окислительного стресса и антиоксидантных ферментов в развитии сахарного диабета. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017; 103 (9): 987–1003.
9. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнений, терапевтические подходы к коррекции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021; 171 (2): 136–149. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-136-149.
10. Oguntibeju O.O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. 2019; 11 (3): 45–63.
11. Yaribeygi H., Sathyapalan T., Atkin S.L., Sahebkar A. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. Oxid Med Cell Longev. 2020; 2020: 8609213. DOI: 10.1155/2020/8609213.
12. Lega I.C., Lipscombe L.L. Review: Diabetes, obesity, and cancer-pathophysiology and clinical implications. Endocr Rev. 2020; 41 (1): bnz014. DOI: 10.1210/edrv/bnz014.
13. Dariya B., Nagaraju G.P. Advanced glycation and products in diabetes, cancer and phytochemical therapy. Drug Discov Today. 2020; 25 (9): 1614–1623. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.003>.
14. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А., Трепятаки Л.К., Позднякова В.В., Пржедецкий Ю.В., Сидоренко Ю.С. Урокиназа и ее рецептор в меланоме кожи, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли, у мышей обоего пола в сравнительном аспекте. Вопросы онкологии. 2020; 66 (4): 445–450. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-445-450>.
15. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Черярина Н.Д., Димитриади С.Н., Пржедецкий Ю.В. Влияние роста перевивной меланомы В16/F10 на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси организма у самцов и самок мышей. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2017; 195-2 (3-2): 118–124. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-3-2-118-124.
16. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Бандовкина В.А., Трепятаки Л.К., Лесовая Н.С., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.Н. Влияние нокаута по гену урокиназы на рост меланомы в эксперименте. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (4): 62–70. DOI: 10.15372/SSMJ20190408.
17. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Шевченко А.Н., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. Экспериментальная и клиническая урология. 2015; 1: 20–23.
18. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. Санкт-Петербург; 2000. 104.
19. Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Туманян С.В., Немашкалова Л.А., Трепятаки Л.К., Качесова П.С. Влияние сахарного диабета на свободнорадикальные процессы в печени крыс с карциномой Герена. Материалы VII Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2021». 21–27 июня 2021. Санкт-Петербург; 2021: 252.
20. Самофруева М.А., Сергалиева М.У. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования. Астраханский медицинский журнал. 2019; 14 (3): 45–57.
21. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2017. 284.
22. Liao Z., Chua D., Tan N.S. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. Mol Cancer. 2019; 18 (1): 65. DOI: 10.1186/s12943-019-0961-y.
23. Perillo B., Di Donato M., Pezone A., Di Zazzo E., Giovannelli P., Galasso G., Castoria G., Migliaccio A. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. Exp Mol Med. 2020; 52 (2): 192–203. DOI: 10.1038/s12276-020-0384-2.
24. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Трепятаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Качесова П.С., Горошинская И.А., Котиева И.М., Морозова М.И., Туманян С.В. Содержание металлопротеиназы 9 и кортизола в органах-мишенях диабе-

- тических осложнений при росте карциномы Герена на фоне сахарного диабета у крыс. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021; 11 (3): 56–63.
25. Внуков В.В., Сидоров Р.В., Милютин Н.П., Ананян А.А., Гвалдин Д.Ю., Поспелов Д.Ю., Щетко В.Н. Роль свободнорадикальных и воспалительных процессов в развитии постперикардотомного синдрома у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование. Клиническая медицина. 2016; 94 (11): 827–831. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-11-827-831>.
26. Vnukov V.V., Sidorov R.V., Gvaldin D.Yu., Milyutina N.P., Ananyan A.A., Pospelov D.Yu. Role of Myeloperoxidase, Paraoxonase, and Nitric Oxide System in the Blood and Pericardial Fluid of Patients with Ischemic Heart Disease after Direct Myocardial Revascularization. *Advances in Gerontology*. 2019; 9 (4): 426–433. DOI: [10.1134/S2079057019040167](https://doi.org/10.1134/S2079057019040167).
27. Kiyuna L.A., Albuquerque R.P.E., Chen C.H., Mochly-Rosen D., Ferreira J.C.B. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 129: 155–168. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019).
28. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Shikhlyarova A.I., Yengibaryan M.A., Vashchenko L.N., Surikova E.I., Nemashkalova L.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandochkina V.A., Pogorelova Yu.A. Content of apoptosis factors and self-organization processes in the mitochondria of heart cells in female mice C57BL/6 under growth of melanoma B16/F10 linked with comorbid pathology. *Cardiometry*. 2021; 18: 121–130. DOI: [10.18137/cardiometry.2021.18.121130](https://doi.org/10.18137/cardiometry.2021.18.121130).

Поступила в редакцию 27.07.2021; принята 11.10.2021.

#### Авторский коллектив

**Горошинская Ирина Александровна** – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: [iagor17@mail.ru](mailto:iagor17@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>.

**Франциянц Елена Михайловна** – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: [super.gormon@ya.ru](mailto:super.gormon@ya.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Каплиева Ирина Викторовна** – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: [kaplirina@yandex.ru](mailto:kaplirina@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

**Немашкалова Людмила Анатольевна** – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: [tilde09@rambler.ru](mailto:tilde09@rambler.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.

**Трепитаки Лидия Константиновна** – младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: [legolab69@yandex.ru](mailto:legolab69@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

**Качесова Полина Сергеевна** – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: [vnpr.kachesova@gmail.com](mailto:vnpr.kachesova@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>.

**Сурикова Екатерина Игоревна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: [sunsur2000@mail.ru](mailto:sunsur2000@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

**Бандовкина Валерия Ахтямовна** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: [valerryana@yandex.ru](mailto:valerryana@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

**Морозова Мария Игоревна** – врач-педиатр, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

**Котиева Инга Мовлиевна** – доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: kukulik70@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>.

**Шапошников Александр Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: alexshap@donpac.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>.

#### Образец цитирования

Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Немашкалова Л.А., Трепитаки Л.К., Качесова П.С., Сурикова Е.И., Бандовкина В.А., Морозова М.И., Котиева И.М., Шапошников А.В. Особенности редокс-статуса крыс разного пола при экспериментальном сахарном диабете, карциноме Герена и сочетанной патологии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 153–167. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-153-167.

## CHARACTERISTICS OF REDOX STATUS IN MALE AND FEMALE RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS, GUERIN'S CARCINOMA AND ASSOCIATED PATHOLOGY

**I.A. Goroshinskaya, E.M. Frantsiyants, I.V. Kaplieva, L.A. Nemashkalova, L.K. Trepitaki, P.S. Kachesova, E.I. Surikova, V.A. Bandovkina, M.I. Morozova, I.M. Kotieva, A.V. Shaposhnikov**

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

*Taking into account cancer and diabetes comorbidity, the role of free radicals in these conditions and the dependence of pathological processes on the gender of animals, the aim of the study was to examine lipid peroxidation (LPO) intensity and the activity of the key antioxidant enzyme superoxide dismutase (SOD) in the heart, kidneys, liver, and in tumors of male and female rats with diabetes mellitus (DM), Guerin's carcinoma (GC) or both diseases.*

*Materials and Methods. The study included 80 white nonlinear male and female rats (180–220 g). The animals were divided into 4 groups, each group included 10 animals (either male or female). At the time of GC inoculation, the blood glucose level in animals with alloxan diabetes was  $25.4 \pm 1.2$  mmol/L. The authors used conventional spectrophotometric methods to examine the content of malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), and SOD activity. Statistical analysis was performed using Statistical analysis software Statistica 10.0.*

*Results. The most pronounced changes in the studied parameters were found in the heart of female rats with isolated GC and associated diabetes mellitus: more than a threefold increase in MDA, a significant increase in DC against the background of an increase in SOD activity (by 5.5–6.3 times in comparison to intact animals). The amount of MDA in GC tissue depended on the tumor size: the maximum increase in both parameters was observed in male rats with GC growth and associated DM.*

*Conclusion. The changes in the content of LPO products and SOD activity in the heart, kidneys, and liver of rats with diabetes mellitus and tumor growth depend on the type of the examined tissue and the gender of the animals. Disorders of the redox status found in the heart tissue can make a significant contribution to cardiopathology, which is often observed in diabetes mellitus and malignant tumor growth.*

**Key words:** diabetes mellitus, Guerin's carcinoma, rats, combined pathology, heart, kidneys, liver, malondialdehyde, diene conjugates, superoxide dismutase.

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

**References**

1. Grek C.L., Tew K.D. Redox metabolism and malignancy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10 (4): 362–368. DOI: 10.1016/j.coph.2010.05.003.
2. Dawane J.S., Pandit V.A. Understanding redox homeostasis and its role in cancer. *J. Clin. Diagnos. Res.* 2012; 6 (10): 1796–1802. DOI: 10.7860/JCDR/2012/4947.2654.
3. Kashyap D., Tuli H.S., Sak K., Garg V.K., Goel N., Punia S., Chaudhary A. Role of reactive oxygen species in cancer progression. *Current Pharmacology Reports.* 2019; 5: 79–86. DOI: 10.3390/biom9110735.
4. Lyu M.B., Podobets I.S., Edygenova A.K., Lyu B.N. Aktivnye formy kisloroda i peroksigenatsiya v invazii i metastazirovaniy neoplazm [Reactive oxygen intermediates and peroxygenation in neoplasm invasion and metastasis]. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2004; 124 (4): 329–341 (in Russian).
5. Prasad S., Gupta S.C., Tyagi A.K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters.* 2017; 387: 95–105.
6. Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar' I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. Okislitel'nyy stress. *Prooksidanty i antioksidanty* [Oxidative stress. Prooxidants and Antioxidants]. Moscow: Slovo; 2006. 556 (in Russian).
7. Gorozhanskaya E.G. Svobodnoradikal'noe okislenie i mekhanizmy antioksidantnoy zashchity v normal'noy kletke i pri opukholevykh zabolevaniyakh [Free radical oxidation and antioxidant defense mechanisms in a normal cell and in tumor diseases]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2010; 6: 28–44 (in Russian).
8. Chistyakova O.V., Sukhov I.B., Shpakov A.O. Rol' okislitel'nogo stressa i antioksidantnykh fermentov v razvitiy sakharnogo diabeta [Oxidative stress and antioxidant enzymes in diabetes mellitus]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2017; 103 (9): 987–1003 (in Russian).
9. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Okislitel'nyy stress: patogeneticheskaya rol' v razvitiy sakharnogo diabeta i ego oslozhneniy, terapevticheskie podkhody k korrektsii [Oxidative stress: Pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications, therapeutic approaches to correction]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2021; 171 (2): 136–149. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-136-149 (in Russian).
10. Oguntibeju O.O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2019; 11 (3): 45–63.
11. Yaribeygi H., Sathyapalan T., Atkin S.L., Sahebkar A. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 8609213. DOI: 10.1155/2020/8609213.
12. Lega I.C., Lipscombe L.L. Review: Diabetes, obesity, and cancer-pathophysiology and clinical implications. *Endocr Rev.* 2020; 41 (1): bnz014. DOI: 10.1210/edrv/bnz014.
13. Dariya B., Nagaraju G.P. Advanced glycation and products in diabetes, cancer and phytochemical therapy. *Drug Discov Today.* 2020; 25 (9): 1614–1623. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.003>.
14. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K., Pozdnyakova V.V., Przhedetskiy Yu.V., Sidorenko Yu.S. Urokinaza i ee retseptor v melanome kozhi, vosproizvedennoy na fone khronicheskoy neyrogennoy boli, u myshey oboego pola v sravnitel'nom aspekte [Urokinase and its receptor in cutaneous melanoma reproduced in chronic neurogenic pain in mice of both genders in comparison]. *Voprosy onkologii.* 2020; 66 (4): 445–450. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-445-450> (in Russian).
15. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Dimitriadi S.N., Przhedetskiy Yu.V. Vliyanie rosta perevivnoy melanomy V16/F10 na funktsionirovanie gipotalamogipofizarno-nadpochechnikovoy osi organizma u samtsov i samok myshey [The effect of B16/F10 transplantable melanoma growth on the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal body axis in male and female mice]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki.* 2017; 195-2 (3-2): 118–124. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-3-2-118-124 (in Russian).
16. Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Bandovkina V.A., Trepitaki L.K., Lesovaya N.S., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Nemashkalova L.N. Vliyanie nokauta po genu urokinazy na rost melanomy v eksperimente [Effect of urokinase-gene knockout on melanoma growth in the experiment]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 2019; 39 (4): 62–70. DOI: 10.15372/SSMJ20190408 (in Russian).
17. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N., Shevchenko A.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K. Ekspressiya markerov neoangiogeneza i fibrinoliticheskoy sistemy v dinamike eksperimental'noy ishemii pochki u

- krys [Expression of neoangiogenesis and fibrinolytic system markers in the dynamics of experimental renal ischemia in rats]. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015; 1: 20–23 (in Russian).
18. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. *Metody otsenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoy sistemy organizma: metodicheskie rekomendatsii* [Methods for assessing free radical oxidation and antioxidant system of the body: Guidelines.]. St. Petersburg; 2000. 104 (in Russian).
  19. Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Tumanyan S.V., Nemashkalova L.A., Trepitaki L.K., Kachesova P.S. Vliyanie sakharnogo diabeta na svobodnoradikal'nye protsessy v pecheni krys s kartsinomoy Gerena [Influence of diabetes mellitus on free radical in the liver of rats with Guerin's carcinoma]. *Materialy VII Peterburgskogo Mezhdunarodnogo onkologicheskogo foruma «Belye nochi 2021»* [Proceedings of the 7<sup>th</sup> St. Petersburg International Oncological Forum "White Nights 2021"]. June 21–27, 2021. St. Petersburg; 2021: 252 (in Russian).
  20. Samotrueva M.A., Sergaliev M.U. Sakharnyy diabet: osobennosti eksperimental'nogo modelirovaniya [Diabetes mellitus: Experimental modeling]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 14 (3): 45–57 (in Russian).
  21. Men'shechkova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. *Okislitel'nyy stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya* [Oxidative stress. Pathological conditions and diseases]. Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izdatel'stvo; 2017. 284 (in Russian).
  22. Liao Z., Chua D., Tan N.S. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. *Mol Cancer*. 2019; 18 (1): 65. DOI: 10.1186/s12943-019-0961-y.
  23. Perillo B., Di Donato M., Pezone A., Di Zazzo E., Giovannelli P., Galasso G., Castoria G., Migliaccio A. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp Mol Med*. 2020; 52 (2): 192–203. DOI: 10.1038/s12276-020-0384-2.
  24. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Kachesova P.S., Goroshinskaya I.A., Kotieva I.M., Morozova M.I., Tumanyan S.V. Soderzhanie metalloproteinazy 9 i kortizola v organakh-mishenyakh diabeticheskikh oslozhneniy pri roste kartsinomy Gerena na fone sakharnogo diabeta u krys [Content of metalloproteinase 9 and cortisol in rats' target organs of diabetic complications associated with Guerin's carcinoma growth and diabetes mellitus]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2021; 11 (3): 56–63 (in Russian).
  25. Vnukov V.V., Sidorov R.V., Milyutina N.P., Ananyan A.A., Gvaldin D.Yu., Pospelov D.Yu., Shchetko V.N. Rol' svobodnoradikal'nykh i vospalitel'nykh protsessov v razvitii postperikardiotomnogo sindroma u bol'nykh IBS, perenesshikh aortokoronarnoe shuntirovanie [Role of free radicals and inflammatory processes in postpericardiotomy syndrome in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting]. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 94 (11): 827–831. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-11-827-831> (in Russian).
  26. Vnukov V.V., Sidorov R.V., Gvaldin D.Yu., Milyutina N.P., Ananyan A.A., Pospelov D.Yu. Role of Myeloperoxidase, Paraoxonase, and Nitric Oxide System in the Blood and Pericardial Fluid of Patients with Ischemic Heart Disease after Direct Myocardial Revascularization. *Advances in Gerontology*. 2019; 9 (4): 426–433. DOI: 10.1134/S2079057019040167.
  27. Kiyuna L.A., Albuquerque R.P.E., Chen C.H., Mochly-Rosen D., Ferreira J.C.B. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radic. Biol. Med*. 2018; 129: 155–168. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019.
  28. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Shikhlyarova A.I., Yengibaryan M.A., Vashchenko L.N., Surikova E.I., Nemashkalova L.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Pogorelova Yu.A. Content of apoptosis factors and self-organization processes in the mitochondria of heart cells in female mice C57BL/6 under growth of melanoma B16/F10 linked with comorbid pathology. *Cardiometry*. 2021; 18: 121–130. DOI: 10.18137/cardiometry.2021.18.121130.

*Received Jul 27, 2021; accepted October 11, 2021.*

#### Information about the authors

**Goroshinskaya Irina Aleksandrovna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: [iagor17@mail.ru](mailto:iagor17@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>.

**Frantsiyants Elena Mikhaylovna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Kaplieva Irina Viktorovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

**Nemashkalova Lyudmila Anatol'evna**, Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: tilde09@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.

**Trepitaki Lidiya Konstantinovna**, Junior Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: legolab69@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

**Kachesova Polina Sergeevna**, Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: vnp.kachesova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>.

**Surikova Ekaterina Igorevna**, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

**Bandovkina Valeriya Akhtyamovna**, Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

**Morozova Mariya Igorevna**, Pediatrician, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

**Kotieva Inga Movlievna**, Doctor of Sciences (Medicine), Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: kukulik70@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>.

**Shaposhnikov Aleksandr Vasil'evich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Department of General Oncology, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: alexshap@donpac.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>.

#### For citation

Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Nemashkalova L.A., Trepitaki L.K., Kachesova P.S., Surikova E.I., Bandovkina V.A., Morozova M.I., Kotieva I.M., Shaposhnikov A.V. Osobennosti redoks-statusa krys raznogo pola pri eksperimental'nom sakharnom diabete, kartsinome Gerena i sochetannoy patologii [Characteristics of redox status in male and female rats with experimental diabetes mellitus, Guerin's carcinoma and associated pathology]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 4: 153–167. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-153-167 (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](mailto:ulsubook@yandex.ru)