

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



УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№2
2022



Учредитель

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

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

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

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

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена – свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

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

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

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

Подписано в печать 18.06. 2022.
Дата выхода в свет 18.07.2022.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 18,3. Тираж 500 экз.
Заказ № 30 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2

2022

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, 2022

* 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 ПИ
№ 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 18.06.2022.
Date of the press 18.07.2022.

Format 60×84 1/8.
Print. page 18,3.
Circulation is 500 copies.
Order No. 30 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 2
2022

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. Krivoshekov (Novosibirsk, Russia)
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)
A.L. Charyshkin (Ulyanovsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	6
Кирищева Э.К., Шутов А.М., Мовчан Е.В., Матвеева Л.В. КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СТЕНТИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	6
Столяров С.И., Беляев А.Н., Столярова Л.Ю., Мизуров Н.А., Ковайкин Н.А. РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО ПАРАГОНИМОЗА	15
Сергацкий К.И., Никольский В.И., Титова Е.В., Пулотова П.Р., Коробов А.В., Ивачев А.С. ДИАСТАЗ ПРЯМЫХ МЫШЦ ЖИВОТА: ИСТИННЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕИСТИННОЙ ГРЫЖИ.....	22
Хохлов М.П., Песков А.Б., Климова Н.Н., Голубцова Т.С., Прибылова С.А., Керова И.Р., Юдина Е.Е. КОМПЬЮТЕРНАЯ ЭЛЕКТРОАКУПНКТУРА ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ	38
Чиж Д.И., Обедкина Е.Н., Павлова Т.А. ЛАМОТРИДЖИН В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИЙ С СОПУТСТВУЮЩИМИ КОГНИТИВНЫМ, ЭМОЦИОНАЛЬНО-ВОЛЕВЫМ И ПОВЕДЕНЧЕСКИМ ДЕФИЦИТАМИ У ДЕВОЧЕК	51
Мидленко А.И., Шигапов М.И., Салин А.В., Рябов С.Ю., Соколов М.С. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ ГЕМАТОМ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ХАРАКТЕРА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ	61
Иванов М.Д., Парсаданян А.М., Каспарова А.Э. ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ КАК ФАКТОРОВ РИСКА АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ	70
ФИЗИОЛОГИЯ.....	81
Кривко Е.М., Бахтин О.М., Кирой В.Н., Лазуренко Д.М., Шапошников Д.Г. ОРГАНИЗАЦИЯ МОЗГОВОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ МЫСЛЕННОМ ПРОГОВАРИВАНИИ СЛОВ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН.....	81
Киёк О.В., Покровский В.М. ИЗМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ОБУЧАЮЩИХСЯ РАБОЧИМ ПРОФЕССИЯМ В ПРОЦЕССЕ ПРОХОЖДЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ.....	92
Белогубов П.В., Рузов В.И., Слесарев С.М., Шарафутдинова Р.Р. ИНДУЦИРОВАННАЯ АЛКОГОЛЕМ ЭКСПРЕССИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС.....	102
Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Расторгуева Е.В., Погодина Е.С., Сугак Д.Е., Фомин А.Н., Саенко Ю.В. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КНОТТИНА КАК НОСИТЕЛЯ ПЕПТИДА, ТРОПНОГО ПСМА.....	117
Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Дремза И.К., Носович М.А., Храповицкая К.А. ДЫХАНИЕ МИТОХОНДРИЙ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ.....	128
ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ.....	139
Дьякова Н.А. ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ЛИСТЬЯМИ КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ (<i>URTICA DIOICA</i> L.)	139
Чураков Б.П., Зырянова У.П. МАКРОМИЦЕТЫ КАК БИОИНДИКАТОРЫ ЗАГРЯЗНЕНИЯ РАДИОНУКЛИДАМИ ЛЕСНЫХ ЭКОСИСТЕМ	148

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	6
Kirishcheva E.K., Shutov A.M., Movchan E.V., Matveeva L.V. CARDIOHEMODYNAMIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF RENAL ARTERY STENTING IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE	6
Stolyarov S.I., Belyaev A.N., Stolyarova L.Yu., Mizurov N.A., Kovaykin N.A. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY PARAGONIMIASIS: A RARE CLINICAL CASE	15
Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Titova E.V., Pulotova P.R., Korobov A.V., Ivachev A.S. DIASTASIS RECTI ABDOMINIS: PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FALSE HERNIA	22
Khokhlov M.P., Peskov A.B., Klimova N.N., Golubtsova T.S., Pribylova S.A., Kerova I.R., Yudina E.E. COMPUTER ELECTROACUPUNCTURE FOR IRRITABLE BOWEL SYNDROME: EFFICACY AND SEARCH FOR EFFICACY PREDICTORS	38
Chizh D.I., Obedkina E.N., Pavlova T.A. LAMOTRIGINE FOR THE TREATMENT OF EPILEPSY WITH CONCOMITANT COGNITIVE, EMOTIONAL-VOLITIONAL AND BEHAVIORAL DISORDERS IN GIRLS.....	51
Midlenko A.I., Shigapov M.I., Salin A.V., Ryabov S.Yu., Sokolov M.S. CLINICAL SIGNIFICANCE OF PROGRESSIVE TRAUMATIC INTRACRANIAL HEMATOMAS IN ACUTE PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY	61
Ivanov M.D., Parsadanyan A.M., Kasparova A.E. SURGICAL TREATMENT OF OBESITY AS A RISK FACTOR FOR ATYPICAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL CANCER.....	70
PHYSIOLOGY	81
Krivko E.M., Bakhtin O.M., Kiroy V.N., Lazurenko D.M., Shaposhnikov D.G. ORGANIZATION OF BRAIN ACTIVITY IN MEN AND WOMEN DURING MENTAL PRONUNCIATION OF WORDS.....	81
Kiyok O.V., Pokrovskiy V.M. CHANGES IN THE ANTIOXIDANT STATUS OF THE ORAL FLUID IN STUDENTS DURING THE APPRENTICESHIP	92
Belogubov P.V., Ruzov V.I., Clesarev S.M., Sharafutdinova R.R. ALCOHOL-INDUCED EXPRESSION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND STRUCTURAL CHANGES IN RAT CARDIOMYOCYTES	102
Beloborodov E.A., Yurova E.V., Rastorgueva E.V., Pogodina E.S., Sugak D.E., Fomin A.N., Saenko Yu.V. USE OF KNOTTIN AS A PSMA-TROPIC PEPTIDE CARRIER.....	117
Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Dremza I.K., Nosovich M.A., Khrapovitskaya K.A. MITOCHONDRIA RESPIRATION IN RAT BRAIN NEURONS UNDER CEREBRAL ISCHEMIA OF VARYING SEVERITY	128
GENERAL BIOLOGY	139
D'yakova N.A. ACCUMULATION OF MACRO- AND MICROELEMENTS IN LEAVES OF STINGING NETTLE (<i>URTICA DIOICA</i> L.)	139
Churakov B.P., Zyrianova U.P. MACROMYCETES AS BIOINDICATORS OF RADIONUCLIDE CONTAMINATION IN FOREST ECOSYSTEMS.....	148

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.127:616.61-005.4

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-6-14

КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СТЕНТИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Э.К. Кирищева^{1,2}, А.М. Шутов², Е.В. Мовчан¹, Л.В. Матвеева²

¹ ГУЗ «Областной кардиологический диспансер», г. Ульяновск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Цель. Комплексная оценка кардиогемодинамической и прогностической значимости эндоваскулярной реваскуляризации почечных артерий (ЭРПА) у пациентов с ИБС.

Материалы и методы. Обследовано 106 пациентов (84 мужчины, 22 женщины; средний возраст – 53 ± 15 лет), которым для верификации диагноза хронической ИБС одновременно были выполнены коронароангиография и ангиография почечных артерий. Анализировали наличие и тяжесть артериальной гипертензии, результаты ангиографии коронарных и почечных артерий, итоги эндоваскулярной коррекции стеноза почечных артерий, а также показатели смертности от всех причин. Период наблюдения составил 10 лет.

Результаты. ИБС диагностирована у 61 пациента (58 %). Одновременное поражение коронарных и почечных артерий выявлено у 12 пациентов (19,7 %), в т.ч. гемодинамически значимые стенозы почечных артерий – у 9 (14,8 %). Проведено стентирование почечных артерий у 8 пациентов. Артериальная гипертензия наблюдалась у 58 из 61 (95,1 %) чел. с верифицированной ИБС, в т.ч. у 100 % больных с одновременным поражением почечных и коронарных артерий. За время наблюдения умерло 17 (16 %) пациентов. В группе больных со стенозом почечных артерий на протяжении 10 лет от всех причин умерли 3 чел. (25 %), а в группе больных без СПА – 14 (14,8 %) ($\chi^2=1,22$; $p=0,37$). Через 12 мес. после стентирования почечных артерий отмечалось уменьшение индексов времени гипертензивной нагрузки САД, снижение числа неблагоприятных профилей АД, а также уменьшение конечного диастолического размера.

Выводы. Проведение ЭРПА в среднесрочной перспективе ассоциируется с уменьшением индексов гипертензивных нагрузок и вариабельности систолического АД, улучшением суточных профилей артериального давления и уменьшением КДР ЛЖ и размеров ЛП. Наличие стеноза почечных артерий и проведение ЭРПА существенно не влияли на смертность в течение 10 лет наблюдения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стеноз почечных артерий, эндоваскулярная ангиопластика почечных артерий.

Введение. Ишемия почки – главный механизм формирования ренинзависимого компонента сердечно-сосудистого континуума и прогрессирующего нефросклероза при стенозе почечных артерий [1]. В 90 % случаев причиной стеноза почечных артерий (СПА) является атеросклероз [2].

Несмотря на то что ультразвуковое дуплексное сканирование является приоритетным методом диагностики стеноза почечных артерий (критерием при этом является суже-

ние ее более чем на 60 %) [3], золотым стандартом по-прежнему остается ангиография. Ангиографическими критериями умеренного СПА являются уменьшение диаметра почечных артерий более чем на 50 %, а гемодинамически значимого – более чем на 70 % [4].

Основными целями лечения больных с атеросклеротическим поражением почечных артерий являются максимально возможная нефропротекция и профилактика сердечно-сосудистых осложнений [5]. Для достижения

этих целей необходимо устранить ишемию почек, улучшить контроль АД и замедлить прогрессирование нефросклероза и ремоделирования сердца [6].

Методы хирургического лечения включают нефрэктомия, открытые реконструкции почечных артерий, эндоваскулярную реваскуляризацию почечных артерий (ЭРПА). Главным преимуществом ЭРПА является минимальная травматичность. Кроме того, она может применяться при любых поражениях почечных артерий и их ветвей [5].

Несмотря на интенсивное изучение проблем диагностики, лечения и профилактики ишемического поражения почек, многие вопросы кардиоренальных взаимоотношений в процессе развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов почек остаются открытыми, малоизученными и противоречивыми [7]. В частности, недостаточно изучена кардиогемодинамическая и прогно-

стическая значимость ЭРПА у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Цель исследования. Комплексная оценка кардиогемодинамической и прогностической значимости эндоваскулярной реваскуляризации почечных артерий у больных ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. В исследование было включено 106 пациентов (84 мужчины, 22 женщины; средний возраст – 53 ± 15 лет), которым для верификации диагноза хронической ИБС были выполнены одновременно коронароангиография и ангиография почечных артерий. У 49 больных диагноз ИБС, по данным коронароангиографии, был подтвержден, у 45 чел. с артериальной гипертензией изменений коронарных и почечных артерий не найдено, у 12 пациентов наблюдалось сочетанное поражение коронарных и почечных артерий. Характеристика обследуемых представлена в табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Характеристика больных

Patient characteristics

Группы больных Patient groups		ИБС, n=49 IHD, n=49	ИБС+СПА, n=12 IHD+RAS, n=12	АГ, n=45 AP, n=45
Пол / Gender	Мужчины, n (%) Males, n (%)	42 (86)	8 (67)	31 (69)
	Женщины, n (%) Females, n (%)	7 (14)	4 (33)	14 (31)
Средний возраст, лет Mean age, years old		$55,2 \pm 6,56$	$56,3 \pm 4,92$	$48,8 \pm 4,99$
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²		$28,6 \pm 3,95$	$28,8 \pm 4,29$	$28,5 \pm 4,61$
Продолжительность АГ, лет Angioplasty, years		$8,6 \pm 5,62$	$10,3 \pm 6,53$	$7,3 \pm 4,54$
АД, мм рт. ст. BP, mm Hg	Систолическое Systolic	$140,6 \pm 18,15$	$141,7 \pm 16,87$	$135,2 \pm 18,31$
	Диастолическое Diastolic	$86,1 \pm 10,16$	$85,8 \pm 7,64$	$86,1 \pm 10,16$
Продолжительность ИБС, лет IHD, years		$6,3 \pm 2,69$	$6,9 \pm 3,21$	-
Курение, n (%) Smoking, n (%)		24 (49)	7 (58)	21 (47)
ХБП, n (%) CKD, n (%)		12 (25)	6 (50)	9 (20)

Группы больных Patient groups	ИБС, n=49 IHD, n=49	ИБС+СПА, n=12 IHD+RAS, n=12	АГ, n=45 AP, n=45
XCH, n (%) CHF, n (%)	29 (59)	11 (92)	0 (0)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² GFR, ml/min/1.73m ²	70,2±17,33	62,8±11,75	73,4±19,05
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	7 (14)	2 (17)	1 (2)
Индекс коморбидности Чарлсон, баллов Charlson comorbidity index, points	3,0±1,22	3,8±1,17	1,4±0,54

Гемодинамически значимым стеноз коронарных артерий считали при сужении диаметра более чем на 70 % при визуальной оценке ангиограммы, что было показанием для эндоваскулярной коррекции стеноза.

Анализировали наличие и тяжесть артериальной гипертензии, результаты ангиографии коронарных и почечных артерий, итоги эндоваскулярной коррекции стеноза почечных артерий и смертность от всех причин.

Изменения гемодинамических показателей оценивали по данным суточного мониторинга АД (СМАД) с определением средних значений систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового АД (ПАД) давления в дневной и ночной периоды суток, а также индексов нагрузки гипертензией и вариабельности АД. Динамику морфофункциональных параметров сердца у больных ИБС до и после стентирования почечных артерий оценивали по показателям Эхо-КТ, включающим линейные размеры левых отделов сердца, толщину стенок ЛЖ, фракцию выброса. Лабораторные исследования проводили до ЭРПА и через 6 мес., инструментальные – до ЭРПА и через 12 мес. Период наблюдения за больными составил 10 лет. У ряда больных не удалось уточнить причину смерти, в этой связи оценивали только смертность от всех причин.

Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковой диагностической системе Aloka 5000 (Япония) в М-модальном, двухмерном и импульсном доплеровском режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Измеряли и рассчитывали следующие показатели: толщина межжелудочковой перегородки и толщина задней стенки левого

желудочка в диастолу, конечный систолический и диастолический (КДР) размеры ЛЖ, индексированный к площади тела конечный диастолический объем ЛЖ, фракция выброса левого желудочка, индексированное значение массы миокарда ЛЖ.

Все пациенты получали лечение по поводу артериальной гипертензии, 70 % принимали статины, больные ИБС получали аспирин.

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета StatSoft Statistica v.8.0. Характер распределения данных определяли с помощью W-критерия Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk's W-test). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В зависимости от характера распределения для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test). Прогностическую значимость методики оценивали с помощью многофакторного анализа с формированием кривых выживаемости по Каплан – Майер. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По данным коронароангиографии, ИБС диагностирована у 61 (58 %) пациента, при этом одновременное поражение коронарных и почечных артерий наблюдалось у 12 (19,7 %) чел., в т.ч. у 4 женщин. Степень стеноза в среднем составляла $74,2 \pm 14,48$ %. Гемодинамически значимые стенозы почечных артерий выявлены у 9 (14,8 %) пациентов, гемодинамически значимое стенозирование правой и левой почечных артерий отмечалось с одинаковой частотой, двухстороннее поражение почечных артерий имели 3 чел. Не-

смотря на выраженное стенозирование почечных артерий, существенной разницы в СКФ в группах со стенозом почечных артерий и без стеноза не наблюдалось. Так, скорость клубочковой фильтрации в группе пациентов со СПА составила $62,8 \pm 11,75$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, а без СПА – $72,9 \pm 17,65$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ($p=0,71$). Стентирование почечных артерий проведено 8 пациентам с гемодинамически значимым стенозом (один пациент отказался). Через 6 мес. после стентирования статистически значимых изменений СКФ не наблюдалось: $62,8 \pm 11,75$ и $65,4 \pm 11,5$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ до и после стентирования соответственно ($p=0,24$).

Артериальная гипертензия диагностирована у 58 из 61 (95,1 %) чел. с ИБС, в т.ч. у 100 % больных с наличием одновременного поражения почечных и коронарных артерий. Длительность артериальной гипертензии у всех пациентов со СПА составляла более 10 лет.

Через 12 мес. после ЭРПА у больных ИБС отмечалась положительная динамика показателей СМАД. Несмотря на незначительное снижение дневных значений САД ($141,9 \pm 11,7$ и $132,8 \pm 12,8$ мм рт. ст. до и после ЭРПА соответственно; $p=0,061$), через 12 мес. отмечалось статистически значимое уменьшение индексов времени гипертензивной нагрузки САД ($61,4 \pm 18,4$ и $47,4 \pm 16,3$ % соответственно; $p=0,042$).

Статистически значимым было снижение средних значений САД в ночной период: с $125,9 \pm 13,4$ до $115,4 \pm 10,7$ мм рт. ст. ($p=0,048$). Циркадные характеристики АД через 6 мес. после стентирования почечных артерий характеризовались уменьшением неблагоприятных профилей АД типа нон-диппер и найт-пикер, что отразилось в увеличении степени ночного снижения САД по показателю суточного индекса САД: $9,04 \pm 4,1$ и $14,7 \pm 4,8$ % до и после стентирования соответственно ($p=0,033$). Достоверных изменений диастолического АД по данным СМАД не выявлено.

При оценке динамики структурно-функциональных параметров сердца у больных ИБС через 12 мес. после стентирования почечных артерий были выявлены изменения морфометрических показателей ЛЖ, тогда как

функциональные характеристики не изменились. Стентирование способствовало статистически значимому уменьшению КДР: $53,4 \pm 5,3$ и $49,7 \pm 4,8$ мм ($p=0,048$). Статистически значимых изменений показателей, отражающих выраженность структурных изменений ЛЖ (толщина и масса ЛЖ), а также параметров систолической и диастолической функции сердца в ходе настоящего исследования не выявлено.

За время наблюдения (10 лет) умерло 17 пациентов. Выживаемость в группе пациентов с гемодинамически выраженным стенозом почечных артерий, которым проведена ЭРПА, и в группе без стеноза статистически значимо не различалась (рис. 1).

Многофакторный регрессионный анализ, в который в качестве зависимой переменной включали смерть больного, а в качестве независимых переменных – пол, возраст, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, сахарного диабета, расчетную СКФ, наличие стеноза почечных артерий, уровни САД, ДАД, показал прямое независимое влияние на смертность от всех причин уровня САД ($\text{Beta}=0,61$, $t=2,68$, $p=0,009$) и обратное независимое влияние уровня ДАД ($\text{Beta}=-0,59$, $t=-2,67$; $p=0,009$) ($R^2=0,38$). Не выявлено независимого влияния на летальность наличия стеноза почечных артерий, в т.ч. после ЭРПА.

Обсуждение. Рентгенэндоваскулярная хирургия, являясь одной из самых быстро развивающихся отраслей медицины, призвана радикально устранять нарушение кровотока в стенозированных сосудах. При гемодинамически значимом стенозе почечных артерий логично предположить проведение ЭРПА. Однако ее терапевтический эффект оказался далеко не очевидным. В то время как наблюдательные когортные исследования показали положительный эффект стентирования почечных артерий, проведенные крупные рандомизированные исследования эндоваскулярных методов лечения почечных артерий не выявили преимуществ последних, результаты таких исследований до сих пор остаются неоднозначными и спорными [8].

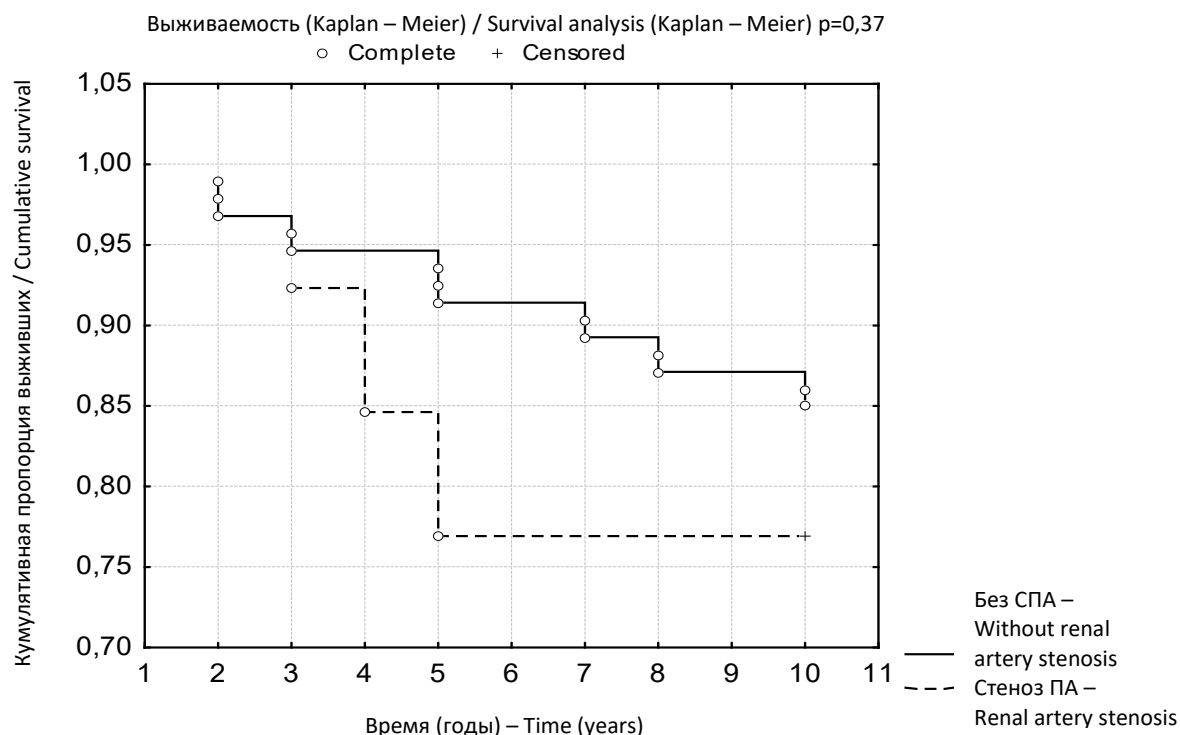


Рис. 1. Кривые выживаемости больных с гемодинамически выраженным стенозом почечных артерий, в т.ч. подвергнутых ЭРПА, и без стеноза почечных артерий

Fig. 1. Survival curves for patients with hemodynamically severe renal artery stenosis, including patients with ERRA and those without renal artery stenosis

В 2006 г. опубликованы данные многоцентрового исследования STAR, включавшего 140 пациентов, которым проводилось стентирование почечных артерий. Первичной конечной точкой было снижение клиренса креатинина по крайней мере на 20 % [9]. Через 2 года первичная конечная точка была достигнута у 16 % пациентов, перенесших стентирование, и у 22 % больных, получавших медикаментозную терапию. Разница не имела статистического значения, а доверительный интервал оказался широким.

В 2009 г. были опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования ASTRAL, в котором участвовало 806 пациентов. Его целью являлась оценка возможности улучшения функции почек после чрескожной ангиопластики по сравнению с только медикаментозной терапией. Различий в показателях функции почек и частоты сердечно-сосудистых исходов не выявлено. Было лишь отмечено, что ухудшение функции почек (сред-

ний наклон кривой зависимости $1/\text{креатинин}$ от времени) происходило несколько медленнее после ЭРПА [10].

В 2013 г. опубликованы результаты крупного исследования CORAL. В нем участвовало 947 пациентов, имеющих стенозирующий атеросклероз почечных артерий и артериальную гипертензию или ХБП. Больные были разделены на группы: получающие только медикаментозную терапию и перенесшие стентирование почечных артерий. Комбинированная конечная точка определена как смерть от сердечно-сосудистых или почечных причин, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, прогрессирующей почечной недостаточности или необходимость заместительной почечной терапии. Существенных различий между группами также не было выявлено [5]. Однако в группе пациентов, перенесших стентирование почечных артерий, зарегистрировано достоверное снижение систолического АД.

Таким образом, результаты рандомизированных исследований поставили под сомнение пользу ангиопластики почечных артерий, а следовательно, отрицают как ее терапевтические последствия, так и необходимость диагностирования СПА в целом. Поэтому вопрос о необходимости и целесообразности проведения ЭРПА остается нерешенным. Возможно, неоднозначные результаты вышеописанных исследований были обусловлены чрезмерно либеральными критериями включения. В этих исследованиях участвовали пациенты с гемодинамически незначимыми поражениями почечных артерий (диаметр стеноза менее 70 %), поэтому исследования в данном направлении продолжаются.

В 2017 г. в журнале *Trials* опубликованы результаты исследования RADAR, которое проводилось с 2008 по 2010 г. в 15 медицинских центрах Европы и Бразилии [2]. В связи с более жесткими критериями включения пациентов в исследование (средний диаметр СПА составил $80 \pm 9,4$ %) из запланированных 300 больных удалось обследовать только 86. Из них 45 чел. были подвергнуты процедуре ЭРПА, остальные 41 чел. получали лишь медикаментозную терапию. Выявлено улучшение почечной функции у пациентов обеих групп с небольшой разницей в пользу группы с ЭРПА. Также в группе пациентов с ЭРПА улучшились результаты ультразвукового исследования почек (улучшение показателей доплеровского исследования) и сердца (уменьшение относительной толщины стенок ЛЖ). АД удалось контролировать в обеих группах, но с меньшим количеством антигипертензивных препаратов и лучшими показателями суточного профиля АД в группе пациентов с ЭРПА. Через 3 года смертность от всех причин оценена у 21 пациента с ЭРПА (умерли 4 больных) и у 19 чел., получавших консервативное лечение (умерли 2 больных).

В 2020 г. в «Международном журнале интервенционной кардиоангиологии» были опубликованы результаты исследования, проведенного в Сеченовском медицинском университете [11]. Проанализированы отдаленные результаты ЭРПА у 190 пациентов. Срок наблюдения составил около полутора лет. Доказано достоверное снижение показателей

АД и улучшение почечной функции. Смертность не оценивалась.

В ходе проведенного нами исследования были показаны положительные эффекты стентирования почечных артерий на клинические и кардиогемодинамические параметры у пациентов с ИБС в краткосрочной перспективе (через 1 год наблюдения). Проведение ЭРПА сопровождалось достоверным улучшением суточных ритмов АД в связи со статистически значимым снижением ночных значений артериального давления. Уменьшение индексов нагрузок гипертензией в совокупности с улучшением суточных профилей АД способствовало улучшению некоторых морфометрических показателей сердца: отмечалось уменьшение размеров левых отделов сердца, а также тенденция к уменьшению конечного диастолического объема ЛЖ.

Таким образом, наблюдалась положительная динамика ряда гемодинамических показателей и некоторых морфометрических параметров сердца через 12 мес. после ЭРПА. Смертность пациентов с ишемической болезнью сердца и гемодинамически значимым стенозом почечных артерий, которым проведена ЭРПА, не отличалась от смертности больных без стеноза почечных артерий на протяжении 10 лет наблюдения.

Выводы:

1. У пациентов со стабильной ИБС одномоментное поражение атеросклерозом коронарных и почечных артерий наблюдается в 20 % случаев, гемодинамически значимые стенозы почечных артерий – в 15 %.

2. Проведение эндоваскулярной ангиопластики почечных артерий в среднесрочной перспективе (12 мес.) ассоциируется с уменьшением индексов гипертензивных нагрузок, вариабельности систолического АД и улучшением суточных профилей АД в виде снижения ночных значений САД и ПАД, а также с уменьшением конечного диастолического размера левого желудочка.

3. Смертность пациентов с ишемической болезнью сердца и гемодинамически значимым стенозом почечных артерий, которым проведена ЭРПА, не отличалась от смертности больных без стеноза почечных артерий на протяжении 10 лет наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Alcasar J.M., Martin R., Gomez-Campedra F. Ischemic nephropathy: clinical characteristic and treatment. *Nephrol, Dial, Transplant*. 2001; 16: 74–77.
2. Thomas Zeller, Hans Krankenberg, Andrejs Erglis, Erwin Blessing, Torsten Fuss, Dierk Scheinert, Ralf Weser, Beatrix B. Doerr, Wilfrid D. Yollo, Joerg Radermacher. A randomized, multi-center, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis (RADAR) – one-year results of a prematurely terminated study. *Trials*. 2017; 18 (1): 380.
3. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.* 2018; 39 (9): 763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению реноваскулярной гипертензии и ишемической болезни почек. Научное общество нефрологов России; 2015.
5. Cooper C.J., Murphy T.P., Cutlip D.E. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 370 (1). DOI: 10.1056/NEJMoa1310753.
6. Сугитова О.Н., Щербак А.Г. Ишемическая болезнь почек. *Земский врач*. 2010; 4: 17–22.
7. Peter W. de Leeuw, Cor T. Postma, Wilko Spierin, Abraham A. Kroon. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: Should we Intervene Earlier? *Current Hypertension Reports*. 2018; 20 (4): 35.
8. Шарафеев А.З., Халирахманов А.Х., Шарафутдинов Б.М., Постников А.В. Современное состояние вопроса стентирования почечных артерий. *Практическая медицина*. 2014; 6 (82): 105–108.
9. Mousa A.Y., AbuRahma A.F., Bozzay J., Broce M., Bates M. Update on intervention versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *J. Vasc. Surg.* 2015; 61: 1613–1623.
10. Wheatley K., Ives N., Gray R., Kalra P.A., Moss J.G., Baigent C., Carr S., Chalmers N., Eadington D., Hamilton G., Lipkin G., Nicholson A., Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1953–1962.
11. Асадов Д.А., Вradi А.С., Ковальчук И.А., Фоменко В.В., Азарова А.В., Семитко С.П., Иоселиани Д.Г. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования почечных артерий. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2020; 60: 71–72.

Поступила в редакцию 31.01.2022; принята 04.04.2022.

Авторский коллектив

Кирищева Эльза Камилевна – врач-кардиолог, ГУЗ «Областной кардиологический диспансер». 432012, Россия, г. Ульяновск, ул. Хрустальная, 3А; ассистент кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: elza.80@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-5083>.

Шутов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: amshu@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>.

Мовчан Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, главный кардиолог Ульяновской области, главный врач ГУЗ «Областной кардиологический диспансер». 432012, Россия, г. Ульяновск, ул. Хрустальная, 3А, e-mail: movchan-e@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9487-9428>.

Матвеева Любовь Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: 11557799L@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2680-8791>.

Образец цитирования

Киришчева Э.К., Шутов А.М., Мовчан Е.В., Матвеева Л.В. Кардиогемодинамическая и прогностическая значимость стентирования почечных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 6–14. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-6-14.

CARDIOHEMODYNAMIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF RENAL ARTERY STENTING IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

E.K. Kirishcheva^{1,2}, A.M. Shutov², E.V. Movchan¹, L.V. Matveeva²

¹ Regional Cardiology Dispensary, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The aim of the study is to evaluate cardiohemodynamic and prognostic significance of endovascular revascularization of renal arteries (ERRA) in patients with coronary artery disease (CAD).

Materials and Methods. The authors examined 106 patients (84 men, 22 women; mean age 53±15). All the patients underwent both coronary angiography and renal artery angiography to verify chronic CAD. The authors analyzed the incidence and severity of arterial hypertension, the results of coronary and renal artery angiography, the outcomes of endovascular management of renal artery stenosis (RAS), and all-cause mortality rates. The follow-up period lasted for 10 years.

Results. CAD was detected in 61 patients (58 %). Synchronous coronary and renal artery damage was detected in 12 patients (19.7 %), including hemodynamically significant renal artery stenosis (9 patients (14.8 %)). Eight patients underwent renal artery stenting. Arterial hypertension was observed in 58 of 61 patients (95.1 %) with verified CAD, including all the patients with synchronous coronary and renal artery damage. Seventeen patient (16 %) died during the monitoring period. During a 10-year period, 3 people (25 %) died from all causes in the group of RAS patients, while 14 people (14.8 %) died in the group of patients without RAS ($\chi^2=1.22$; $p=0.37$). Twelve months after renal artery stenting, there was a decrease in systolic blood pressure load, a decrease in the number of unfavorable blood pressure profiles, and a decrease in end-diastolic dimension.

Conclusions. In the medium term, ERRA is associated with a decrease in hypertensive load indices and systolic BP variability, an improvement of circadian blood pressure profiles, and a decrease in left ventricle end-diastolic and left atrium dimensions. Renal artery stenosis and ERRA did not significantly affect mortality over a 10-year follow-up.

Key words: ischemic heart disease, renal artery stenosis, endovascular angioplasty of the renal arteries.

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

References

1. Alcasar J.M., Martin R., Gomez-Campedra F. Ischemic nephropathy: clinical characteristic and treatment. *Nephrol, Dial, Transplant*. 2001; 16: 74–77.
2. Thomas Zeller, Hans Krankenberg, Andrejs Erglis, Erwin Blessing, Torsten Fuss, Dierk Scheinert, Ralf Weser, Beatrix B. Doerr, Wilfrid D. Yollo, Joerg Radermacher. A randomized, multi-center, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis (RADAR) – one-year results of a prematurely terminated study. *Trials*. 2017; 18 (1): 380.
3. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.* 2018; 39 (9): 763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095.

4. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu renovaskulyarnoy gipertenzii i ishemicheskoy bolezni pochk* [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of renovascular hypertension and ischemic kidney disease]. Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii; 2015 (in Russian).
5. Cooper C.J., Murphy T.P., Cutlip D.E. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 370 (1). DOI: 10.1056/NEJMoa1310753.
6. Sigitova O.N., Shcherbakova A.G. Ishemicheskaya bolezni' pochk [Ischemic kidney disease]. *Zemskiy vrach.* 2010; 4: 17–22 (in Russian).
7. Peter W. de Leeuw, Cor T. Postma, Wilko Spierin, Abraham A. Kroon. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: Should we Intervene Earlier? *Current Hypertension Reports.* 2018; 20 (4): 35.
8. Sharafiev A.Z., Khalirakhmanov A.Kh., Sharafutdinov B.M., Postnikov A.V. Sovremennoe sostoyanie voprosa stentirovaniya pochechnykh arteriy [Renal artery stenting: State-of-the-art]. *Prakticheskaya meditsina.* 2014; 6 (82): 105–108 (in Russian).
9. Mousa A.Y., AbuRahma A.F., Bozzay J., Broce M., Bates M. Update on intervention versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *J. Vasc. Surg.* 2015; 61: 1613–1623.
10. Wheatley K., Ives N., Gray R., Kalra P.A., Moss J.G., Baigent C., Carr S., Chalmers N., Eadington D., Hamilton G., Lipkin G., Nicholson A., Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1953–1962.
11. Asadov D.A., Vradi A.S., Koval'chuk I.A., Fomenko V.V., Azarova A.V., Semitko S.P., Ioseliani D.G. Neposredstvennye i otdalennye rezul'taty stentirovaniya pochechnykh arteriy [Immediate and long-term results of renal artery stenting]. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventsionnoy kardioangiologii.* 2020; 60: 71–72 (in Russian).

Received 31 January 2022; accepted 04 April 2022.

Information about the authors

Kirishcheva El'za Kamilevna, Cardiologist, Regional Cardiology Dispensary. 432012, Russia, Ulyanovsk, Khrustal'naya St., 3A; Teaching Assistant, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: elza.80@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-5083>.

Shutov Aleksandr Mikhaylovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: amshu@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>.

Movchan Elena Viktorovna, Candidate of Sciences (Medicine), Cardiologist, Chief Cardiologist of the Ulyanovsk region, Chief Physician, Regional Cardiology Dispensary. 432012, Russia, Ulyanovsk, Khrustal'naya St., 3A, e-mail: movchan-e@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9487-9428>.

Matveeva Lyubov' Vladimirovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: 11557799L@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2680-8791>.

For citation

Kirishcheva E.K., Shutov A.M., Movchan E.V., Matveeva L.V. Kardiogemodinamicheskaya i prognosticheskaya znachimost' stentirovaniya pochechnykh arteriy u patsientov s ishemicheskoy bolezniyu serdtsa [Cardiohemodynamic and prognostic significance of renal artery stenting in patients with coronary artery disease]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2022; 2: 6–14. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-6-14 (in Russian).

УДК 576.8(470.45)

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-15-21

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО ПАРАГОНИМОЗА

С.И. Столяров^{1, 2}, А.Н. Беляев³, Л.Ю. Столярова⁴,
Н.А. Мизуров¹, Н.А. Ковайкин¹

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
г. Чебоксары, Россия;

² БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия;

⁴ БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашии,
г. Чебоксары, Россия

Парагонимоз легкого – тяжелое паразитарное заболевание, вызываемое личинками легочного сосальщика, который на территории России циркулирует на юге Дальнего Востока. В данной статье представлен редкий клинический случай легочного парагонимоза, клинически и рентгенологически имитировавшего картину туберкулемы легкого. Пациент в 2012 г. проходил срочную службу в Приморском крае (одном из природных очагов парагонимоза). В 2016 г. были выявлены изменения в правом легком. В 2020 г. проведена лобэктомия правого легкого. Диагноз установлен при тщательном патогистологическом исследовании операционного материала, что позволило назначить противопаразитарное лечение и добиться выздоровления пациента.

Ключевые слова: парагонимоз, туберкулема, лобэктомия, гистология.

Парагонимоз (восточный легочный трематодоз, легочный дистоматоз) – тяжелое паразитарное заболевание человека, вызванное легочным сосальщиком *Paragonimus westermani ichuensis* (легочная двуустка), приводящее к потере трудоспособности, а в запущенных случаях – к летальному исходу. Диагностика парагонимоза сложна по причине сходства его клинической картины с такими заболеваниями, как туберкулез, опухоли легких, бактериальная и вирусная пневмонии [1–3]. Наиболее часто данная патология встречается в некоторых районах Азии, Африки и Южной Америки [4, 5]. В России легочная двуустка встречается на территории Дальнего Востока [6]. Промежуточным хозяином являются моллюски рода *Parajuga*, вторыми – речные раки рода *Combaroides Faxon*. Поедание зараженного такими личинками сырого или недостаточно термически обработанного мяса приводит к миграции мышечной личинки в легкие [7, 8]. В последние годы в связи с катастрофическим снижением численности вторых промежуточных хозяев *P. westermani ichuensis*

(раков) произошло резкое снижение случаев заболевания парагонимозом в Приморском крае [9]. Описаны единичные случаи парагонимоза и в Центральной России [10].

Легочная двуустка проходит через стенку тонкой кишки и попадает в брюшную, а оттуда через диафрагму в плевральную полость и внедряется в легочную ткань, формируя кисты, содержащие паразитов. В таком случае развивается ларвальный (личиночный) парагонимоз [11, 12]. Заболевание протекает с чередованием периодов ремиссии и обострения, проявляющихся лихорадкой, головными болями, слабостью, кровохарканьем, вплоть до развития сильного кровотечения. Легочный парагонимоз осложняется плевритами, нагноением кист, абсцессом легкого, эмпиемой плевры, пневмотораксом, экссудативным перикардитом.

В связи с редкостью заболевания и сложностью клинической и патоморфологической диагностики приводим наблюдение из практики.

Пациент П., 27 лет, 17.01.2020 поступил в торакальное отделение с жалобами на кашель

с мокротой и прожилками темной крови, боль в груди справа. Предварительный диагноз: новообразование верхней доли правого легкого, осложненное рецидивирующими легочными кровотечениями. Из анамнеза: в 2011–2012 гг. проходил срочную службу в Приморском крае (одном из природных очагов парагонимоза). В августе 2016 г. были выявлены изменения в правом легком. 02.11.2016 была выполнена плановая операция – видеоассистированная торакоскопия справа, резекция S1–S2. При патоморфологическом исследовании операци-

онного материала был диагностирован фиброзирующий альвеолит.

При поступлении состояние средней тяжести. Дыхание жесткое, сухие хрипы справа в верхних отделах. Анализ крови: лейкоциты – $6,3 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $5,48 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb – 161 г/л, эозинофилы – 3 %. Фибробронхоскопия: двухсторонний очаговый катаральный эндобронхит. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 31.12.2019: КТ-картина объемного образования верхней доли правого легкого (рис. 1).

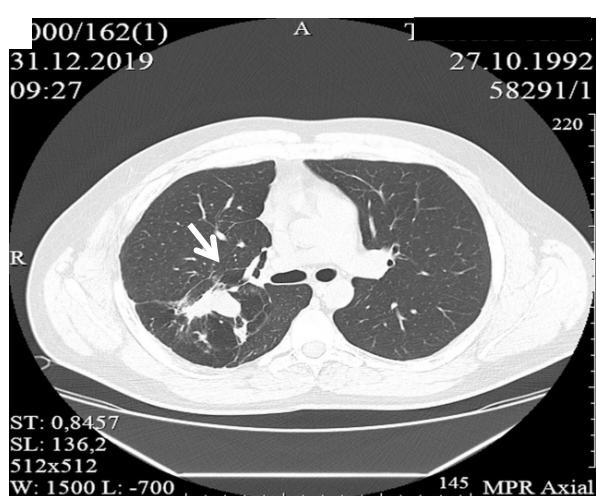
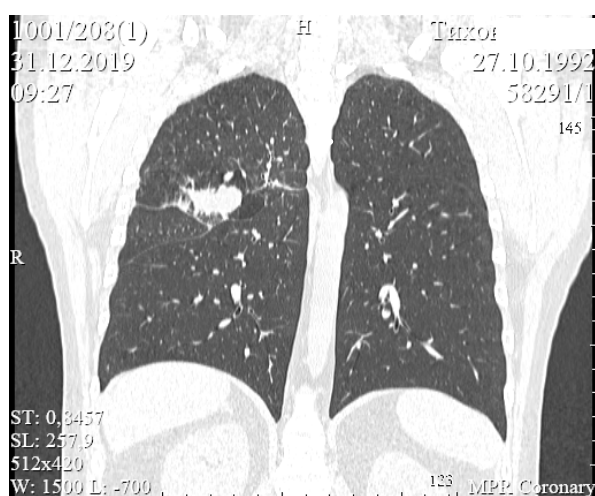


Рис. 1. КТ грудной клетки. Справа в заднем сегменте (S2) определяется образование неправильной округлой формы (35×32×40 мм) с достаточно четким контуром (стрелка)

Fig. 1. Chest CT. An irregular round-shaped clearly outlined (arrow) formation (35×32×40 mm) is determined in the posterior segment on the right (S2)

21.01.2020 произведено плановое оперативное вмешательство – правосторонняя торакотомия, верхняя лобэктомия. При ревизии – легкое эмфизематозное. В корне легкого имеются гиперплазированные лимфоузлы, выраженный склеротический процесс. Верхняя доля уменьшена в размерах. Во втором сегменте близко к корню легкого определяется полостное образование до 3,5–4,0 см в диа-

метре. Произведена правосторонняя верхняя лобэктомия. Макропрепарат: за вторым сегментарным бронхом полостное образование до 4 см в диаметре, в просвете темно-бурая жидкость. Патоморфология: паразитарное поражение легкого (парагонимоз) с диффузным интенсивным интерстициальным гранулематозным воспалением и исходом в интерстициальный фиброз (рис. 2).

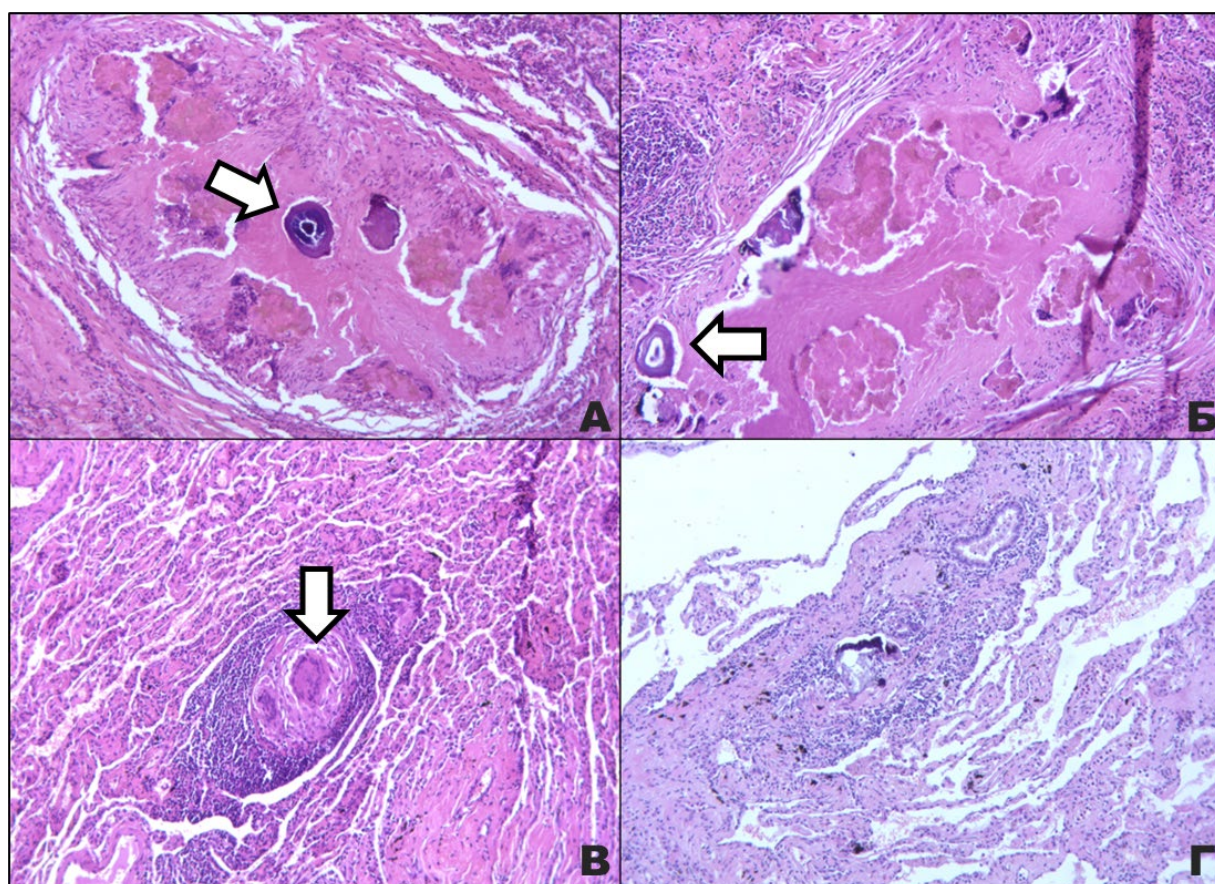


Рис. 2. Патоморфологическая картина:

- а) инкапсулированный участок с гранулематозным пролиферативным воспалением, в центре – аморфный детрит с включением фрагмента тела личинки (стрелка) паразита;
 - б) гранулемы инородного тела с кальцинозом вокруг аморфного детрита, фрагмент тела личинки паразита (стрелка);
 - в) гранулема инородного тела (стрелка), в окружающей паренхиме – ателектаз с интерстициальным фиброзом;
 - г) фрагмент стенки полости (кисты), в толще стенки – фиброз, включение глыбок сидерина, фокусов аморфного детрита, гранулемы инородного тела с кальцинозом.
- Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (а, б), $\times 400$ (в, г)

Fig. 2. Pathological aspect:

- a) Encapsulated area with granulomatous proliferative inflammation; amorphous detritus with a fragment of a parasite larva (arrow) in the center;
 - b) Foreign body granulomas with calcification around amorphous detritus, a fragment of a parasite larva (arrow);
 - c) Foreign body granuloma (arrow), atelectasis with interstitial fibrosis in the surrounding parenchyma;
 - d) Fragment of the cyst wall with fibrosis, the inclusion of siderin mass, amorphous detritus foci, foreign body granulomas with calcification.
- Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$ (a, b), $\times 400$ (c, d)

Послеоперационный период без осложнений. 04.02.2020 пациент был выписан на амбулаторное лечение по месту жительства. Про-

шел курс лечения празиквантелом. Осмотрен в ноябре 2021 г. Трудоспособен. 10.11.2021 выполнена КТ легких (рис. 3).

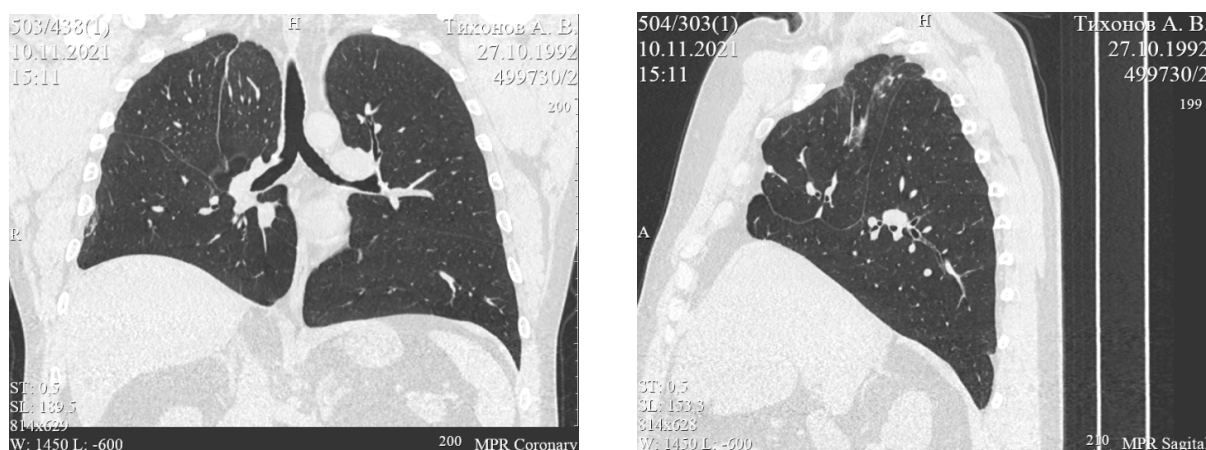


Рис. 3. КТ легких. Правое легкое уменьшено в объеме. Определяются пневмофиброзные изменения с подтянутостью междолевой плевры. Короткая культя верхнедолевого бронха. Кальцинаты в проекции правого корня. Лимфоузлы средостения не увеличены

Fig. 3. Lung CT. The right lung volume is reduced. Pneumofibrotic changes with the interlobar pleura tightening are determined. Short upper lobe bronchus stump. Calcifications in the right root projection. Mediastinal lymph nodes are not enlarged

Закключение. Данное наблюдение демонстрирует сложности диагностики легочного парагонимоза, имевшего клиническую и рентгенологическую картину туберкулемы легкого. Только тщательное патоморфологиче-

ское исследование операционного материала позволило установить правильный диагноз и назначить этиотропное медикаментозное лечение, приведшее к выздоровлению больного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Das M., Doleckova K., Shenoy R., Mahanta J., Narain K., Devi Rekha K., Konyak T., Mansoor H., Isaakidis P. Paragonimosis in tuberculosis patients in Nagaland, India. Glob. Health Action. 2016; 9: 1–4. DOI: <https://doi.org/10.3402/gha.V.32387>.
2. Itoh N., Tsukahara M., Yamasaki H., Morishima H., Sugiyama H., Kurai H. Paragonimus westermani infection mimicking recurrent lung cancer a case report. J. Infec. Chemother. 2016; 22 (12): 815–818. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.07.002>.
3. Ермилов В.В., Смирнов А.В., Снугур Г.Л., Дудин Р.С., Попов С.С. Легочный ларвальный парагонимоз, имитирующий рак легкого. Архив патологии. 2018; 2: 60–63.
4. Hu Y., Qian J., Yang D., Zheng X. Pleuropulmonary paragonimiasis with migrated lesions cured by multiple therapies. Indian J. Pathol. Microbiol. 2016; 59 (1): 56–57. DOI: <https://doi.org/10.4103/0377-4929.174820>.
5. Yamazaki M., Ohwada A., Miyaji A., Yamazaki H., Nara T., Hirai S., Fujii H., Uekusa T., Suzuki M., Iwase A., Takahashi K. Pulmonary paragonimiasis with coincidental malignant mesothelioma. Intern. Med. 2008; 47 (11): 1027–1031. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.47.0852>.
6. Ермилов В.В., Снугур Г.Л., Смирнов А.В. Краткий атлас протозойных болезней, гельминтозов и микозов человека: монография. Волгоград: Издательство ВолгГМУ; 2015: 94–105.
7. Беспрозванных В.В. Биология *Paragonimus westermani ichuensis* в условиях Приморского края. Мед. паразитол. и паразитар. болезни. 1994; 4: 28–32.
8. Беспрозванных В.В. Развитие *Paragonimus westermani ichuensis* в резервуарном хозяине. Паразитология. 2002; 36 (5): 427–430.
9. Белов Ю.А., Воронова А.Н., Лобченко Е.Н., Табакаева Т.В., Короткова И.П., Беспрозванных В.В., Щелканов М.Ю. *Paragonimus westermani ichuensis* и парагонимоз на юге Дальнего Востока России: вчера, сегодня и завтра. Российский паразитологический журнал. 2021; 15 (1): 42–49.
10. Дудин Р.С., Попов С.С. Случаи парагонимоза в Волгоградской области. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 75-й открытой научно-практической

конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. Волгоград: Издательство ВолгГМУ; 2017: 392–393.

11. Miyazaki I., Hirose H. Immature lung flukes first found in the muscle of the wild boar in Japan. J. Parasitol. 1976; 62 (5): 836–837. DOI: <https://doi.org/10.2307/3278977>.
12. Miyazaki I., Habe S. A newly recognized mode of human infection with the lung fluke, *Paragonimus westermani* (Kerben 1878). J. Parasitol. 1976; 62 (4): 646–648. DOI: <https://doi.org/10.2307/3279438>.

Поступила в редакцию 25.01.2022; принята 03.03.2022.

Авторский коллектив

Столяров Станислав Иванович – ассистент кафедры хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». 428003, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, 45; врач – торакальный хирург, БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии. 428018, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, 9; e-mail: stas.stolyarov.1956@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3906-2092>.

Беляев Александр Назарович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии им. профессора Н.И. Атясова, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: belyaevan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-3007>.

Столярова Лариса Юрьевна – врач – судебно-медицинский эксперт, БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашии. 428018, Россия, г. Чебоксары, ул. Пирогова, 24; e-mail: stoliarova.lara2011@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8323-9433>.

Мизуров Николай Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». 428003, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, 45; e-mail: nik.mizurov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4691-7004>.

Ковайкин Никита Алексеевич – ассистент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». 428003, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, 45; e-mail: nikita.kovaykin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1782-6330>.

Образец цитирования

Столяров С.И., Беляев А.Н., Столярова Л.Ю., Мизуров Н.А., Ковайкин Н.А. Редкий клинический случай диагностики и лечения легочного парагонимоза. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 15–21. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-15-21.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY PARAGONIMIASIS: A RARE CLINICAL CASE

S.I. Stolyarov^{1,2}, A.N. Belyaev³, L.Yu. Stolyarova⁴, N.A. Mizurov¹, N.A. Kovaykin¹

¹ Chuvash State University I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia;

² Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia;

³ Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

⁴ Republican Bureau of Forensic Medical Examination, Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia

Pulmonary paragonimiasis is a serious parasitic disease caused by the lung fluke larvae. In Russia, the parasite is found in the south of the Far East. This article presents a rare clinical case of pulmonary paragonimiasis, which clinically and radiographically mimics the pulmonary tuberculoma. In 2012, the patient served in the Primorsky Krai (one of the natural paragonimiasis foci). In 2016, changes in the right lung were detected. In 2020, the patient underwent a lobectomy of the right lung. A thorough histopathological examination of the surgical material made it possible to reveal a disease, prescribe antiparasitic treatment and help the patient recover from the disease.

Key words: paragonimiasis, tuberculoma, lobectomy, histology.

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

References

1. Das M., Doleckova K., Shenoy R., Mahanta J., Narain K., Devi Rekha K., Konyak T., Mansoor H., Isaakidis P. Paragonimosis in tuberculosis patients in Nagaland, India. *Glob. Health Action*. 2016; 9: 1–4. DOI: <https://doi.org/10.3402/gha.V.32387>.
2. Itoh N., Tsukahara M., Yamasaki H., Morishima H., Sugiyama H., Kurai H. Paragonimus westermani infection mimicking recurrent lung cancer a case report. *J. Infec. Chemother*. 2016; 22 (12): 815–818. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.07.002>.
3. Ermilov V.V., Smirnov A.V., Snigur G.L., Dudin R.S., Popov S.S. Legochnyy larval'nyy paragonimoz, imitiruyushchiy rak legkogo [Pulmonary larval paragonimiasis mimicking lung cancer]. *Arkhiv patologii*. 2018; 2: 60–63 (in Russian).
4. Hu Y., Qian J., Yang D., Zheng X. Pleuropulmonary paragonimiasis with migrated lesions cured by multiple therapies. *Indian J. Pathol. Microbiol*. 2016; 59 (1): 56–57. DOI: <https://doi.org/10.4103/0377-4929.174820>.
5. Yamazaki M., Ohwada A., Miyaji A., Yamazaki H., Nara T., Hirai S., Fujii H., Uekusa T., Suzuki M., Iwase A., Takahashi K. Pulmonary paragonimiasis with coincidental malignant mesothelioma. *Intern. Med*. 2008; 47 (11): 1027–1031. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.47.0852>.
6. Ermilov V.V., Snigur G.L., Smirnov A.V. *Kratkiy atlas protozoynykh bolezney, gel'mintozov i mikozov cheloveka: monografiya* [Brief atlas of protozoal diseases, Helminthiasis and human mycoses: Monograph]. Volgograd: Izdatel'stvo VolgGMU; 2015: 94–105 (in Russian).
7. Besprozvannykh V.V. Biologiya Paragonimus westermani ishuensis v usloviyakh Primorskogo kraya [Biology of Paragonimus westermani ichuensis in Primorsky Krai]. *Med. parazitol. i parazitarn. bolezni*. 1994; 4: 28–32 (in Russian).
8. Besprozvannykh V.V. Razvitie Paragonimus westermani ishuensis v rezervuarnom khozyaine [Development of Paragonimus westermani ichuensis in a reservoir host]. *Parazitologiya*. 2002; 36 (5): 427–430 (in Russian).
9. Belov Yu.A., Voronova A.N., Lobchenko E.N., Tabakaeva T.V., Korotkova I.P., Besprozvannykh V.V., Shchelkanov M.Yu. Paragonimus westermani ishuensis i paragonimoz na yuge Dal'nego Vostoka Rossii: vchera, segodnya i zavtra [Paragonimus westermani ichuensis and paragonimiasis in the south of the Russian Far East: Yesterday, today, and tomorrow]. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal*. 2021; 15 (1): 42–49 (in Russian).
10. Dudin R.S., Popov S.S. Sluchai paragonimoz v Volgogradskoy oblasti [Cases of paragonimiasis in the Volgograd region]. *Aktual'nye problemy eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny: materialy 75-y ot-krytoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh i studentov VolgGMU s mezhdunarodnym uchastiem* [Topical problems of experimental and clinical medicine: Proceedings of the 75th open science-to-practice conference of young scientists and students of Volgograd State Medical University with international participation]. Volgograd: Izdatel'stvo VolgGMU; 2017: 392–393 (in Russian).
11. Miyazaki I., Hirose H. Immature lung flukes first found in the muscle of the wild boar in Japan. *J. Parasitol.* 1976; 62 (5): 836–837. DOI: <https://doi.org/10.2307/3278977>.
12. Miyazaki I., Habe S. A newly recognized mode of human infection with the lung fluke, Paragonimus westermani (Kerben 1878). *J. Parasitol.* 1976; 62 (4): 646–648. DOI: <https://doi.org/10.2307/3279438>.

Received 25 January 2022; accepted 03 March 2022.

Information about the authors

Stolyarov Stanislav Ivanovich, Teaching Assistant, Chair of Surgical Diseases, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov. 428003, Russia, Cheboksary, Moskovsky Ave., 45; Thoracic Surgeon, Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Chuvash Republic. 428018, Russia, Cheboksary, Moskovsky Ave., 9; e-mail: stas.stolyarov.1956@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3906-2092>.

Belyaev Aleksandr Nazarovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of General Surgery named after Professor N.I. Atyasov, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: belyaevan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-3007>.

Stolyarova Larisa Yur'evna, Forensic Expert, Republican Bureau of Forensic Medical Examination, Ministry of Health of the Chuvash Republic. 428018, Russia, Cheboksary, Pirogov st., 24; e-mail: stolyarova.lara2011@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8323-9433>.

Mizurov Nikolay Alekseevich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair Surgical Diseases, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov. 428003, Russia, Cheboksary, Moskovsky Ave., 45; e-mail: nik.mizurov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4691-7004>.

Kovaykin Nikita Alekseevich, Teaching Assistant, Chair of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov. 428003, Russia, Cheboksary, Moskovsky Ave., 45; e-mail: nikita.kovaykin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1782-6330>.

For citation

Stolyarov S.I., Belyaev A.N., Stolyarova L.Yu., Mizurov N.A., Kovaykin N.A. Redkiy klinicheskiy sluchay diagnostiki i lecheniya legochnogo paragonimoza [Diagnosis and treatment of pulmonary paragonimiasis: a rare clinical case]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 2: 15–21. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-15-21 (in Russian).

УДК 617-089.844

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-22-37

ДИАСТАЗ ПРЯМЫХ МЫШЦ ЖИВОТА: ИСТИННЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕИСТИННОЙ ГРЫЖИ

К.И. Сергацкий^{1, 2}, В.И. Никольский¹, Е.В. Титова^{1, 2},
П.Р. Пулотова¹, А.В. Коробов¹, А.С. Ивачев^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Россия;

² ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко»,
г. Пенза, Россия

Диастаз прямых мышц живота (ДПМЖ) – это патологическое состояние, которое характеризуется истончением и расширением апоневротической пластинки белой линии живота, а в более запущенных случаях – всего мышечно-aponевротического каркаса передней брюшной стенки, вплоть до спигелиевой линии. ДПМЖ является актуальной проблемой современной хирургии и требует скрупулезного подхода к его устранению.

В обзоре литературы разобраны основные причины возникновения ДПМЖ, проведен анализ факторов риска его формирования, подробно описан патогенез. Особое внимание уделено методам диагностики, рассмотрен ряд классификаций в зависимости от этиологии, локализации и степени диастаза. Показано, что диагностика диастаза основывается на тщательном сборе анамнеза и жалоб, а также на клиническом осмотре. Диагностическую визуализацию с помощью ультразвукового исследования, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии следует проводить в том случае, когда нельзя исключить одновременное наличие пупочной или эпигастральной грыжи или другой причины симптомов у пациента. Проведено обсуждение разработанных и применяемых на практике способов хирургического лечения ДПМЖ. Проведена оценка эффективности различных способов лечения и их результатов. Отмечено, что до настоящего времени оптимальный способ хирургической коррекции ДПМЖ не найден. Вместе с тем не найден способ лечения, при котором пациента можно было бы оперировать без применения общего наркоза, так как любая выполняемая в настоящее время операция по устранению ДПМЖ предполагает использование комбинированной эндотрахеальной анестезии. При решении вопроса об оперативном лечении ДПМЖ хирург должен учитывать мнение пациента о выборе того или иного способа оперативного пособия, по возможности минимизировать сроки стационарного лечения, стремиться к применению надежной методики, обеспечению быстрого восстановления больного с максимальным косметическим эффектом и минимальным количеством осложнений.

Ключевые слова: диастаз прямых мышц, белая линия живота, повышение внутрибрюшного давления, нарушение коллагенового обмена, хирургическая коррекция.

Введение. Диастаз прямых мышц живота (ДПМЖ) – это патологическое состояние, которое характеризуется истончением и расширением апоневротической пластинки белой линии живота, а в более запущенных случаях – всего мышечно-aponевротического каркаса передней брюшной стенки, вплоть до спигелиевой линии [1]. ДПМЖ не является истинной грыжей ввиду отсутствия характерного для нее патоморфологического субстрата в виде грыжевых ворот и грыжевого мешка.

Эпидемиология и этиопатогенез. О действительной распространенности ДПМЖ говорить достаточно проблематично, так как на

сегодняшний день не выработаны единые критерии диагностики, нет рубрикации патологии в Международной классификации болезней, не проведено ни одного значимого клинического исследования, касающегося изучения данного патологического состояния. Однако анализ некоторых известных направлений этиопатогенеза ДПМЖ помогает в обобщении определенных резюмирующих понятий, касающихся данной проблемы.

Вопросы этиопатогенеза диастаза многокомпонентны. Общеизвестно, что развитию ДПМЖ может способствовать врожденная и приобретенная слабость передней брюшной

стенки, а также растяжение белой линии живота при механической нагрузке вследствие тяжелого физического труда, беременности, наличия заболеваний и состояний, сопровождающихся длительным повышением внутрибрюшного давления (ВБД) [2].

Таким образом, к одной из причин формирования ДПМЖ относят хроническое повышение ВБД (на фоне хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, хронического запора, синдрома раздраженной толстой кишки, хронической ишурии, беременности и др.), которое, по мнению многих исследователей, является решающим фактором развития диастаза. В этом состоит его подобие грыжеобразованию [1, 3].

В то же время D. Brauman считает, что ДПМЖ не является проявлением хронически повышенного ВБД. В своем исследовании автор установил, что ширина ДПМЖ у большинства пациентов колеблется в пределах 2,5–5,0 см и лишь в 2 % случаев превышает 6 см. При этом было доказано, что выраженность диастаза не связана с объемом внутрибрюшного жира и не определяет общую растянутость брюшной стенки [4]. Некоторые авторы при исследовании причин деформаций передней брюшной стенки придают большое значение наличию тяжелого физического труда, особенно в детском и юношеском возрасте [1].

Существует мнение, что при формировании ДПМЖ важен не столько факт повышения ВБД, сколько время его воздействия (экспозиция фактора), в противовес истинным грыжам, для формирования которых достаточно одномоментного производящего чрезмерное воздействие фактора [1].

К причинам формирования ДПМЖ относят также врожденное или приобретенное изменение структуры соединительной ткани, связанное с уменьшением содержания отдельных фракций коллагена и/или изменением их соотношения, что приводит к уменьшению прочности и повышению растяжимости ткани [5]. Коллагеновые волокна являются структурным компонентом соединительной ткани. Наиболее существенное влияние на прочность передней брюшной стенки оказывает соотно-

шение коллагена I и III типов. Нарушение коллагенового обмена и изменение указанного соотношения составляют один из основных механизмов, приводящих к неполноценному функционированию мышечно-апоневротического каркаса передней брюшной стенки и формированию диастаза прямых мышц живота [6, 7].

Данные факторы риска развития ДПМЖ в большей степени реализуются у пациентов при наличии синдромов Марфана и Элерса – Данло с определенными симптомокомплексами нарушений соединительной ткани в виде дефектов коллагена и структурных белково-углеводных комплексов [8–11].

В Российской Федерации в табачную зависимость вовлечено 29–45 % мужского и 15 % женского населения страны [12]. Известно, что курение способствует дисплазии соединительной ткани, которая может быть причиной диастаза. В результате курения продукты горения активируют металлопротеиназы соединительной ткани, действие которых приводит к изменению соотношений в ней фракций коллагена в пользу более растяжимых [13].

Были описаны случаи ДПМЖ, возникшего в результате аплазии одной из половин прямых мышц и врожденного отсутствия их дистальной части, которые наблюдали при секционных исследованиях. В ряде случаев при диастазе было обнаружено отсутствие сухожильных перемычек прямых мышц живота, наличие которых обеспечивает механическую прочность передней брюшной стенки, а их отсутствие влечет за собой формирование грыж передней брюшной стенки, становится причиной хронических болей в спине и изменений структуры и формы межпозвоночных дисков [9].

Доказано, что диастаз встречается и мужчин (27,9 %) и женщин (72,1 %) преимущественно трудоспособного возраста [14]. При этом, в связи с большей заинтересованностью женщин в эстетической составляющей передней брюшной стенки после родов, развитие ДПМЖ более подробно изучено среди лиц женского пола.

В исследовании лиц с ДПМЖ F. Köckerling наличие диастаза было выявлено у двух

групп пациентов: мужчин с ожирением и женщин после многоплодной беременности или вынашивания крупного плода. При этом факт ДПМЖ не коррелировал с возрастом мужчин, у женщин же состояние наблюдалось преимущественно в возрасте 25–55 лет [15].

Также известны данные, касающиеся ДПМЖ у мужчин, у которых патология развивалась на фоне аневризмы брюшной аорты и окклюзионной болезни периферических артерий. Наиболее вероятной причиной формирования диастаза в подобных случаях является дисбаланс в системе перестройки коллагена, связанный с нарушенной активностью матриксных металлопротеиназ [16, 17].

Ожирение, приводящее к формированию избыточного кожно-жирового фартука, постоянно тянущего переднюю брюшную стенку книзу, также является значимым фактором риска развития ДПМЖ [18].

Н.М. Побединским и соавт. [19], а затем и А. Michalska et al. [20] были названы дополнительные факторы риска возникновения ДПМЖ, к которым авторы отнесли наклон таза кпереди с поясничным гиперлордозом, увеличение матки в размерах, кесарево сечение или многоплодную беременность в анамнезе, а также перенесенные бариатрические операции.

Интересные данные о связи ДПМЖ и сроков беременности или послеродового периода были получены J. Sperstad et al. [21], а также P.G. Fernandes da Mota [22]. В ходе проведения исследования ученые выявили, что на 21-й нед. беременности частота выявления ДПМЖ у исследуемых пациенток составила 33,1 %, через 6 нед. после родов – 60,0 %, через 6 мес. после родов – 45,5 %, а через 12 мес. после родов – 32,6 %. В более позднем исследовании S. Gitta et al. [23] распространенность ДПМЖ среди беременных в 3-м триместре составила около 46,5 %.

Известно, что диастаз обнаруживают не только у взрослых, но и у новорожденных и младенцев, у которых данная патология развивается в результате снижения активности мышц брюшного пресса [20].

Таким образом, в настоящее время единого мнения о причинах и факторах риска развития ДПМЖ среди современных исследователей не существует. Одни ученые уделяют

большее внимание функциональным причинам формирования ДПМЖ, другие видят проблемы в анатомо-физиологических особенностях передней брюшной стенки и нарушении перестройки коллагеновых волокон. Однако общепризнано, что под влиянием вышеперечисленных факторов формируется избыток кожи и подкожной жировой клетчатки на животе, происходит чрезмерное расслабление апоневроза передней брюшной стенки с образованием ДПМЖ [24].

Резюмируя вышеизложенное, отметим, что основу патогенеза ДПМЖ составляет дисбаланс между производящими факторами (повышение ВБД) и факторами защиты (тонус, эластичность передней брюшной стенки). Белая линия не может оказывать длительного активного сопротивления повышению ВБД, соответственно, данную функцию осуществляют прямые мышцы живота с их фасциальными футлярами.

Для простоты понимания патогенез формирования диастаза можно представить в виде следующей цепочки: дисбаланс производящих факторов и факторов защиты → миофасциальная деформация → дисбаланс в работе мышечно-апоневротического аппарата → латеральная дислокация прямых мышц за счет работы косых мышц → перераспределение нагрузки на апоневротические структуры → увеличение растяжения белой линии. Далее порочный круг замыкается. Затем может возникнуть патологическое распределение нагрузки на мышцы спины и позвоночник и, как следствие, гипертонус разгибателя позвоночника, усугубление поясничного лордоза, люмбалгия с развитием функциональных расстройств в виде ограничения поднятия тяжестей, нарушений подвижности позвоночника с его вынужденным положением на фоне болевого синдрома. Таким образом, в зависимости от степени миофасциальной деформации клиника ДПМЖ может значительно варьировать от эстетического дискомфорта (деформация передней брюшной стенки) до выраженного снижения трудоспособности на фоне интенсивного болевого синдрома [25, 26].

Обобщая данные о реальной распространенности ДПМЖ по данным литературы, можно сделать вывод о достаточно высокой

встречаемости этого состояния. Однако клиническая значимость и, соответственно, необходимость лечения этой патологии в каждом конкретном клиническом случае остаются до конца не определенными [1].

Классификация и диагностика. Для объективизации оценки диастаза предложен

ряд классификаций в зависимости от этиологии, локализации и степени ДПМЖ.

Так Р.П. Аскерханов еще в 1962 г. предложил следующую классификацию ДПМЖ, которую широко используют современные отечественные хирурги в своей клинической практике (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Классификация ДПМЖ по Р.П. Аскерханову (1962)

Classification of diastasis recti abdominis (DRA) by R.P. Askerkhanov (1962)

Степень ДПМЖ DRA degree	Расстояние между прямыми мышцами живота в расслабленном состоянии, мм Distance between rectus abdominis muscles in a relaxed state, mm
1	22–50
2	51–80
3	>80

Данная классификация, основанная на измерении расстояния между прямыми мышцами живота в расслабленном состоянии, представляется наиболее удобной в применении на практике и позволяет выставить сте-

пень диастаза непосредственно у постели больного.

Более индивидуализированная классификация в плане характеристики клинической картины предложена Б.А. Барковым [27] (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Классификация ДПМЖ по Б.А. Баркову (1959)

Classification of DRA by B.A. Barkov (1959)

Параметр Parameter	I вид Type 1	II вид Type 2	III вид Type 3
Осмотр в вертикальном положении Medical examination in an upright position	Передняя брюшная стенка слегка выпячивается вперед или сохраняет свою форму The anterior abdominal wall sticks out slightly or retains its shape	Брюшная стенка значительно выпячивается вперед The abdominal wall sticks out significantly	Передняя брюшная стенка значительно выпячивается вперед, всегда отвисает вниз The anterior abdominal wall sticks out significantly and constantly hangs down
Тонус брюшной стенки Abdominal wall tone	Сохранен. Живот подтягивается. Диастаз при сокращении прямых мышц уменьшается Retained. The abdomen is pulled up. Diastasis decreases with contraction of the rectus muscles	Значительно снижен. При попытке подтянуть живот выпячивание несколько уменьшается, но полностью не исчезает Significantly decreased. When pulling up the abdomen, the protrusion decreases a little, but does not completely disappear	Потерян. Больные не в состоянии втянуть выпячивание Lost. Patients cannot pull up the abdomen

Параметр Parameter	I вид Type 1	II вид Type 2	III вид Type 3
Пальпация в положении лежа Palpation in a prone position	Несколько размягченная белая линия. Пальпировать заднюю поверхность прямых мышц со стороны белой линии не удастся. Диастаз в расслабленном состоянии 5–7 см Linea alba is a bit softened. It is impossible to palpate the posterior surface of the rectus muscles from the linea alba. Relaxed diastasis is 5–7 cm.	Белая линия совершенно мягкая, легко вдавливается. При напряжении брюшного пресса – килевидное выпячивание. Со стороны истонченной белой линии легко пальпируется задняя поверхность прямых мышц живота. Диастаз в расслабленном состоянии более 7 см Linea alba is soft, easily pressed. With tension of the abdominal press, keeled protrusion is observed. The posterior surface of the rectus abdominis muscles is easily palpable from the side of the thinned white line. Diastasis in a relaxed state is more than 7 cm.	То же самое, что при II виде, + мышцы входят в состав отвисающих участков и также размягчены, расслаблены The same as II type + muscles hang down, they are softened and relaxed/

В клиническом плане эта классификация более удобна, однако полученные при ранжировании подобным образом данные трудно объективизировать и, соответственно, невозможно подвергнуть статистическому анализу.

Ф. Nahas предложена классификация ДПМЖ в разрезе вариантов миоапоневротических деформаций брюшной стенки [28] (табл. 3).

Таблица 3
Table 3

Классификация ДПМЖ по F. Nahas (2001)

Classification of DRA by F. Nahas (2001)

Миоапоневротическая деформация Myo-aponeurotic deformation	Этиология Etiology
Тип А Type A	ДПМЖ после беременности DRA after pregnancy
Тип В Type B	Слабость латеральных и нижних отделов брюшной стенки Weakness of the lateral and lower abdominal wall
Тип С Type C	Врожденное латеральное прикрепление прямых мышц на реберной дуге Congenital lateral attachment of rectus muscles on the costal arch
Тип D Type D	Плохая выраженность талии Poorly-defined waistline

Эта классификация предназначалась для больных, которым предстоит абдоминопластика, с целью выработки универсальной си-

стемы выбора методики операции для каждой причины слабости передней брюшной стенки. Однако зачастую ни этиологические, ни пато-

генетические факторы не влияют на выбор метода операции, поэтому использование данной градации ДПМЖ в клинической практике ограничено.

А. Rath et al. предложена классификация ДПМЖ, основанная на зависимости ширины белой линии живота от возраста пациента и локализации диастаза [29] (табл. 4).

Таблица 4
Table 4

Классификация ДПМЖ по А. Rath et al. (1996)

Classification of DRA by A. Rath et al. (1996)

Уровень Level	Ширина белой линии, мм Width of the linea alba, mm	
	Возраст <45 Age <45	Возраст >45 Age >45
Выше пупка Above the umbilicus	10	15
На уровне пупка At the level of umbilicus	27	27
Ниже пупка Below the umbilicus	9	14

Авторами представленной классификации на основании исследования секционного материала получены значения ширины белой линии живота в норме в эми-, гипо- и мезогастрии в достаточно условных возрастных пре-

делах (старше и младше 45 лет). G.M. Beer et al. в 2009 г. предложена классификация ДПМЖ в зависимости от ширины диастаза, но без указания возрастных характеристик пациентов [30] (табл. 5)

Таблица 5
Table 5

Классификация ДПМЖ по G.M. Beer et al. (2009)

Classification of DRA by G.M. Beer et al. (2009)

Уровень Level	Ширина, мм Width, mm
На уровне мечевидного отростка At the level of the xiphoid process	15
На 3 см выше пупка 3 cm above the umbilicus	22
На 2 см ниже пупка 2 cm below the umbilicus	16

В отличие от предыдущей классификации, авторами выбраны более конкретные значения локализации измеряемого параметра.

Таким образом, до настоящего времени нет единых общепризнанных указаний на то, что конкретно называть диастазом. Однако существует общее мнение, которое основывается на патофизиологии данного состояния и

на субъективных ощущениях больных, а именно ДПМЖ – это такое патологическое состояние, при котором истончение и расширение апоневротической пластинки белой линии живота приводят к эстетическому и/или функциональному дискомфорту у пациентов.

Диагностика ДПМЖ основывается на тщательном сборе анамнеза и жалоб пациента,

а также на клиническом осмотре с использованием штангенциркуля или линейки для измерения. Диагностическую визуализацию с помощью ультразвукового исследования, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии следует проводить, когда нельзя исключить одновременное наличие пупочной или эпигастральной грыжи или другой причины симптомов у пациента.

При ДПМЖ среди жалоб пациенты чаще всего отмечают боль и дискомфорт в области передней брюшной стенки по срединной линии живота, проблемы опорно-двигательного аппарата (люмбоишалгии, гиперлордоз), а также симптомы некоторых урогинекологических заболеваний (недержание мочи). Кроме того, пациентов зачастую беспокоит косметический дефект в виде килевидного протяженного выбухания (от мечевидного отростка вплоть до лонного сочленения) по срединной линии на передней брюшной стенке. Все эти проблемы приводят к ухудшению качества жизни больных с ДПМЖ [31]. Оценка килевидной деформации апоневротической пластинки белой линии живота остается самым простым и удобным скрининговым способом диагностики ДПМЖ, но не позволяет диагностировать диастаз при его минимальных проявлениях и компенсированной форме.

Увеличение расстояния между латеральными краями прямых мышц живота является не менее важным симптомом в постановке диагноза ДПМЖ, однако его выявление весьма проблематично, особенно у больных с ожирением [1].

Обобщая характерную симптоматику, можно заключить, что основным визуальным признаком ДПМЖ является килевидное выпячивание в проекции белой линии живота при напряжении мышц передней брюшной стенки, которое можно обнаружить в положении пациента лежа на спине, приподняв голову и верхнюю часть туловища больного.

Наиболее точное измерение расстояния между краями прямых мышц живота объективно возможно только при использовании ультразвукового метода, спиральной компьютерной или магнитно-резонансной томографии. При этом методы визуализации могут помочь в классификации ДПМЖ и быть по-

лезны для врача при планировании характера и объема хирургического вмешательства [11]. Кроме того, преимуществом ультразвукового исследования является его способность обнаруживать сопутствующий грыжевой дефект в пупочной области и других отделах белой линии живота, что может послужить дополнительным показанием к хирургическому лечению пациента.

Методы хирургической коррекции.

В настоящее время разработано и применяется на практике большое количество способов хирургического лечения ДПМЖ.

Предложено множество различных интраперитонеальных методик, выполнение которых основано на проведении лапаротомии и последующих различных вариантов пластики.

Так В.П. Вознесенским в 1929 г. был предложен «классический» интраперитонеальный способ оперативного лечения [32]. Согласно данному способу после рассечения кожи над зоной диастаза и препаровки апоневроза вскрывают брюшную полость. Пальцами, введенными в брюшную полость, захватывают последовательно левую и правую прямые мышцы живота, выпячивают их в рану и на всю толщину прошивают со стороны брюшины по всей длине диастаза. В промежутке между этими швами накладывают еще ряд швов, захватывая прямые мышцы более поверхностно, а избыток апоневроза иссекают, накладывают на него непрерывный шов. Прочие модификации интраперитонеального способа хирургического лечения ДПМЖ были предложены А.А. Троицким (1930) и А.В. Мартыновым (1922) [2].

До сих пор для коррекции ДПМЖ используют экстраперитонеальную методику Шампюнера, предложенную автором еще в 1899 г. [33]. Способ заключается в том, что после рассечения над диастазом кожи и препарирования подкожной жировой клетчатки на влажные прямые мышцы живота накладывают два ряда узловых швов. Затем накладывают швы в промежутке между предыдущими швами до тех пор, пока полностью не сблизятся края мышц.

Для лечения диастаза известны аутопластические способы Н.И. Напалкова (1939), А.В. Мартынова (1922) и Р.П. Аскерханова (1962) [2], которые не предполагают вскрытия

брюшной полости. Данные методики реализуют выполнением разреза кожи над областью ДПМЖ, выделением апоневротической пластинки белой линии живота и выполнением одного из вида пластик с помощью наложения специальных швов.

Достаточно широко применяются методы хирургического лечения ДПМЖ с использованием полипропиленовых сеток в различных модификациях в зависимости от способа пластики: имплантация сетки на апоневроз без его ушивания (onlay), расположение сетки под апоневрозом без его ушивания (inlay), наложение сетки на и под апоневроз без его ушивания (inlay-onlay), сшивание апоневроза с расположением имплантата под и над ним [34].

Все чаще в настоящее время при ДПМЖ используют эндоскопические методики лечения. Так, С.В. Мосиным и А.В. Сажиним (2015) [35] предложен способ лечения диастаза, который предполагает ликвидацию ДПМЖ путем лапароскопического доступа в брюшную полость и прошивания апоневротической пластинки белой линии и прямых мышц живота.

Также известны способы эндоскопического укрепления белой линии живота с помощью полипропиленового протеза [34, 36]. На данный момент широко распространена эндоскопическая подкожная пластика ДПМЖ по методике Scola. Через три троакарных порта проводят ушивание диастаза на всем протяжении белой линии живота непрерывным двухрядным швом. На заключительном этапе операции имплантируют полипропиленовую сетку на апоневроз (onlay) и подшивают пупок к белой линии живота для создания необходимого втянутого внешнего вида [37].

Достаточно часто в настоящее время пластические хирурги применяют хирургическую коррекцию ДПМЖ в сочетании с мини-абдоминопластикой (в т.ч. эндоскопической) при избытке жировой ткани и кожи в области передней брюшной стенки [24]. Так, в некоторых ретроспективных исследованиях описано сочетание мини-абдоминопластики с техникой коррекции диастаза, которая включает восстановление анатомии срединной линии и переднего и заднего листков влагалища прямой мышцы живота без выполнения лапаротомии [38–41].

В других исследованиях также была использована открытая методика лечения ДПМЖ. Во всех случаях коррекции диастаза применялась полипропиленовая сетка [36, 42, 43].

Несмотря на большое количество предложенных методик коррекции ДПМЖ, главный вопрос хирургического лечения состоит в том, воспользоваться ли хирургу открытой техникой операции или отдать предпочтение лапароскопической методике. Не менее важным и не решенным до настоящего времени остается вопрос, касающийся целесообразности укрепления белой линии живота каким-либо имплантатом. Проблема выбора идеального протезирующего материала в случае хирургической коррекции ДПМЖ также далека от своего решения.

Реализация существующих методов хирургической коррекции и результаты лечения пациентов. Любой из упомянутых способов коррекции ДПМЖ имеет свои достоинства и недостатки, оказывающие влияние в т.ч. на частоту рецидивов данной патологии и на нарушение физиологии передней брюшной стенки в сочетании с прочими послеоперационными осложнениями.

Так, для любой интраперитонеальной методики лечения ДПМЖ характерны травматичность при выполнении, необходимость вскрытия брюшной полости с возможным развитием соответствующих осложнений, вероятность возникновения функциональных нарушений каркаса передней брюшной стенки, нарушения ее иннервации из-за прошивания прямых мышц шовным материалом и неудовлетворительный косметический результат в результате необходимости выполнения протяженного кожного разреза [44]. Экстраперитонеальным способом хирургической коррекции диастаза также свойственен неудовлетворительный эстетический результат из-за необходимости выполнения протяженного кожного разреза по срединной линии живота [2].

Несмотря на то что брюшную полость при использовании аутопластических способов ушивания ДПМЖ не вскрывают, недостатки при их применении также существуют: это возможность повреждения нервных структур передней брюшной стенки с нарушениями ее каркасной функции и нарушением иннерва-

ции, а также необходимость выполнения во время операции протяженного кожного разреза, что негативно влияет на косметический эффект лечения [34].

Открытым способом хирургической коррекции ДПМЖ с использованием полипропиленовых сеток присущи недостатки в виде травматичности проводимых манипуляций, высокого риска инфицирования имплантата за счет того, что в его составе имеется синтетический материал, а также чувства инородного тела у пациентов в послеоперационном периоде. Для данных методик, как и для предыдущих способов коррекции ДПМЖ, характерна необходимость выполнения во время операции протяженного кожного разреза и, как следствие, наличие неудовлетворительного эстетического эффекта от лечения [2].

Недостатками эндоскопических методик лечения ДПМЖ являются травматичность проводимых манипуляций из-за необходимости доступа в брюшную полость и возможность повреждения нервных структур передней брюшной стенки с возникновением функциональных нарушений и нарушением иннервации. Для эндоскопического укрепления белой линии живота с помощью эндопротеза характерен высокий риск инфицирования используемого имплантата, а также ощущение инородного тела в зоне имплантации у пациентов в послеоперационном периоде [1].

A. Roshan et al. (2016) после проведения ряда исследований коррекции ДПМЖ выявили следующие осложнения и негативные влияния перенесенного хирургического лечения ДПМЖ: образование гематом и атрофия прямых мышц живота, а также отсутствие полноценного прочного рубца в зоне вмешательства [45].

При анализе результатов лечения ДПМЖ A. Olsson et al. (2021) выявлено снижение выраженности симптомов недержания мочи после операции, что указывает на связь между восстановлением топографоанатомических соотношений передней брюшной стенки и стабилизацией мышц тазового дна [46].

Говоря об осложнениях, связанных с операцией, многие авторы отмечают возникновение гематом, сером, нагноения операционной раны, некроза кожных лоскутов. Однако дан-

ные исследователи пришли к мнению о минимальном проценте таких нежелательных явлений при хирургической коррекции диастаза [20, 47, 48].

Наиболее значимым в оценке эффективности различных способов хирургического лечения ДПМЖ является показатель частоты рецидивов при использовании той или иной методики. Так, М.А. Топчиев и соавт. (2010) предполагают, что причиной рецидивов заболевания после некоторых методов хирургического лечения чаще всего служит отсутствие укрепления заднего листка влагалища прямых мышц живота и вскрытие брюшной полости [44].

Существенным недостатком большинства ненатяжных методов устранения диастаза является отсутствие учета биомеханических и топографоанатомических аспектов состояния передней брюшной стенки [21, 49]. После вскрытия влагалища прямых мышц живота и их последующего прошивания происходит атрофия мышц, а их смещение может привести к возникновению рецидива. В результате атрофии мышц не происходит их адекватного сокращения при движениях. Вследствие этого не возникает напряжения передней брюшной стенки, а это в свою очередь приводит к нарушению выдоха и возникновению дыхательной недостаточности, что влечет за собой выключение передней брюшной стенки из физиологических механизмов акта дыхания [44].

В противовес этому И.В. Макаров и соавт. (2020) пришли к выводу, что эндоскопическая методика коррекции ДПМЖ является наиболее универсальной и безопасной, так как в данном случае послеоперационный период, по материалам исследователей, протекает без значимых осложнений и выраженного болевого синдрома, сопровождается минимальным пребыванием пациентов в стационаре (2 койко-дня). Авторами отмечен выраженный лечебный и косметический эффект от выполненной процедуры [37].

Несмотря на эти факты, в современном подробном обзоре E.N.H. Mommers et al. (2017) докладывают, что в настоящее время в 85 % случаев при ДПМЖ используется открытая методика операции, при которой эталоном хирургического доступа служит разрез кожи

по срединной линии живота либо поперечный разрез ниже уровня пупочного кольца [43].

Некоторые практикующие врачи и исследователи пришли к выводу, что наиболее удобным и косметически приемлемым считается доступ через поперечный разрез в нижней половине живота в сочетании с абдоминопластикой [50]. Вместе с тем данная операция продолжительней по времени и требует серьезных хирургических навыков от оператора по сравнению с простым ушиванием ДПМЖ через срединный доступ. При этом отмечено, что более стойкое улучшение качества жизни наблюдалось после коррекции ДПМЖ в сочетании с абдоминопластикой, чем после изолированного лечения диастаза, из-за более значимого восприятия косметического улучшения.

Однако в проведенном исследовании A. Olsson et al. (2021) после различных хирургических способов лечения диастаза не было выявлено различий в результатах качества жизни, указывающих на то, что одно только косметическое улучшение вряд ли могло объяснить стойкое улучшение показателя [46]. Кроме того, I. Ducic et al. (2014) наблюдали стойкую потерю чувствительности передней брюшной стенки в результате повреждения нерва после коррекции ДПМЖ в сочетании с абдоминопластикой [34].

В целом частота рецидивов ДПМЖ после хирургической коррекции, по данным разных авторов, достигает 40 % [41]. В то же время в ретроспективном исследовании тех же ученых, сравнивающих результаты открытой и лапароскопической реконструкции белой линии живота с помощью полипропиленовой сетки, не было обнаружено значимых различий в частоте послеоперационных осложнений и рецидивов ДПМЖ спустя 2 года после операции.

Заключение. Таким образом, лечение пациентов с ДПМЖ является проблемой, требующей комплексного подхода. При первичном осмотре пациента крайне важно собрать полный анамнез, провести скрупулезное фи-

зикальное обследование и инструментальные исследования по показаниям с оценкой функциональной активности передней брюшной стенки, а также уточнить выраженность и характер жалоб пациента.

Нужно отметить, что для больных с минимально выраженным диастазом и сниженным тонусом тканей передней брюшной стенки с целью снижения темпов прогрессирования ДПМЖ возможно применение консервативных методик, включающих выполнение комплексов физических упражнений, коррекцию образа жизни и отказ от вредных привычек. В более запущенных случаях, когда применение консервативных методик невозможно или нецелесообразно, коррекция диастаза может быть выполнена лишь хирургическим путем. В то же время методика хирургической коррекции ДПМЖ, которая не только совмещала бы в себе отличные косметические и функциональные результаты, но и позволяла минимизировать осложнения и вероятность рецидива, до сих пор не предложена. Вместе с тем не найден способ лечения, при котором пациента можно было бы оперировать без применения общего наркоза, так как любая выполняемая в настоящее время операция по устранению ДПМЖ (открытая экстра- и интраперитонеальная, при помощи эндоскопических технологий или сочетание коррекции диастаза с мини-абдоминопластикой) предполагает использование комбинированной эндотрахеальной анестезии.

Учитывая требования сегодняшнего дня, врач при решении вопроса об оперативном лечении ДПМЖ должен учитывать мнение пациента о выборе того или иного способа оперативного пособия, по возможности минимизировать сроки пребывания пациента в стационаре, стремиться к применению надежной методики хирургического лечения, обеспечению быстрого послеоперационного восстановления больного с максимальным косметическим эффектом и минимальным количеством осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Юрасов А.В., Ракинцев В.С., Матвеев Н.Л., Бурдаков В.А., Макаров С.А., Куприянова А.С. Диастаз прямых мышц живота в хирургическом аспекте: определение, эпидемиология, этиология и патогенез, клинические проявления. Эндоскопическая хирургия. 2019; 25: 41–48.

2. Жебровский В.В. Хирургия грыж живота. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2005. 384.
3. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., Друк И.В., Морозов С.Л. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач. 2008; 2: 22–28.
4. Brauman D. Diastasis Recti: Clinical Anatomy. Plastic Reconstruc. Surg. 2008; 122 (5): 1564–1569.
5. Верецагина Г.Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению: методическое пособие для врачей. Новосибирск: НГМУ; 2008. 285.
6. Broderick G., McIntyre J., Noury M., Strom H.M., Psolinos C., Christakas A., Billiar K., Hurwitz Z.M., Lalikos J.F., Ignatz R.A., Dunn R.M. Dermal collagen matrices for ventral hernia repair: comparative analysis in a rat model. Hernia. 2012; 16 (3): 333–343.
7. Blotta R.M., Costa S.S., Trindade E.N., Meurer L., Maciel-Trindade M.R. Collagen I and III in women with diastasis recti. Clinics. 2018; 73: 319. DOI: 10.6061/clinics/2018/e319.
8. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. 3-е изд. М.: Товарищество научных изданий КМК, Авторская академия; 2007. 176.
9. Огнерубов Н.А. Случай частичной аплазии прямой мышцы. Вестник российских университетов. 2015; 6: 22–25.
10. De Bie S., De Paep A., Delvaux I., Davies S., Hennekam R.C. Marfan syndrome in Europe. Community Genet. 2004; 7 (4): 216–225.
11. Tung R.C., Towfigh S. Diagnostic techniques for diastasis recti. Hernia. 2021; 25 (4): 915–919.
12. Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов. Профилактическая медицина. 2018; 21: 45–62.
13. Schumpelick V., Fitzgibbons R.J. Recurrent hernia: Prevention and treatment. Springer; 2007. 433.
14. Рехачев В.П. Послеоперационные вентральные грыжи. Диастазы прямых мышц живота. Архангельск: Издательский центр Архангельской гос. мед. акад.; 1999. 195.
15. Köckerling F., Botsinis M.D., Rohde C., Reinhold W. Endoscopic-Assisted Linea Alba Reconstruction plus Mesh Augmentation for Treatment of Umbilical and/or Epigastric Hernias and Rectus Abdominis Diastasis – Early Results. Front. Surg. 2016; 13 (3): 27. DOI: 10.3389/fsurg.2016.00027.
16. Rosch R., Lynen-Jansen P., Junge K., Knops M., Klosterhalfen B., Klinge U., Mertens P.R., Schumpelick V. Biomaterial-dependent MMP-2 expression in fibroblasts from patients with recurrent incisional hernias. Hernia. 2006; 10 (2): 125–130.
17. Cavalli M., Aiolfi A., Bruni P.G., Manfredini L., Lombardo F., Bonfanti M.T., Bona D., Campanelli G. Prevalence and risk factors for diastasis recti abdominis: a review and proposal of a new anatomical variation. Hernia. 2021; 25 (4): 883–890.
18. Yumuk V., Tsigos C., Fried M., Schindler K., Busetto L., Micic D., Toplak H. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes. Facts. 2015; 8 (6): 402–424.
19. Побединский Н.М., Ботвин М.А., Кирющенков А.П. Многоводие: диагностика и лечение. Акушерство и гинекология. 2004; 1: 7–9.
20. Michalska A., Rokita W., Wolder D., Pogorzelska J., Kaczmarczyk K. Diastasis recti abdominis: a review of treatment methods. Ginekologia Polska. 2018; 89 (2): 97–101.
21. Sperstad J.B., Tennfjord M.K., Hilde G., Ellström-Engel M. Diastasis recti abdominis during pregnancy and 12 months after childbirth: prevalence, risk factors and report of lumbopelvic pain. Br. J. Sports Med. 2016; 50 (17): 1092–1096.
22. Fernandes da Mota P.G., Pascoal A.G., Carita A.I. Prevalence and risk factors of diastasis recti abdominis from late pregnancy to 6 months postpartum, and relationship with lumbo-pelvic pain. Man Ther. 2015; 20 (1): 200–205.
23. Gitta S., Magyar Z., Tardi P., Füge I., Járomi M., Ács P., Garai J., Bódis J., Hock M. Prevalence, potential risk factors and sequelae of diastasis recti abdominis. Orv. Hetil. 2017; 158 (12): 454–460.
24. Агапов Д.Г., Побережная А.В., Мазен Х.Р.М. Современные аспекты абдоминопластики. Sciences of Europe. 2017; 17: 15–20.
25. Аскерханов Р.П. О патогенезе и лечении диастаза прямых мышц живота. Советская медицина. 1962; 11: 68–75.
26. Parker M.A., Millar L.A., Dugan S.A. Diastasis rectus abdominis and lumbo-pelvic pain and dysfunction – are they related? J. Women's Health Phys. Ther. 2009; 33 (2): 15–22.

27. Барков Б.А. Клиника, классификация и оперативное лечение диастазов прямых мышц живота. Советская медицина. 1959; 11: 71.
28. Nahas F.X. An aesthetic classification of the abdomen based on the myoaponeurotic layer. Plast. Reconstr. Surg. 2001; 108 (6): 1787–1795.
29. Rath A.M., Attali P., Dumas J.L., Goldlust D., Zhang J., Chevrel J.P. The abdominal linea alba: an anatomo-radiologic and biomechanical study. Surg. Radiol. Anat. 1996; 18 (4): 281–288.
30. Beer G.M., Schuster A., Seifert B., Manestar M., Mihic-Probst D., Weber S.A. The normal width of the linea alba in nulliparous women. Clin. Anat. 2009; 22 (6): 706–711.
31. Cuccurullo D., Guerriero L., Mazzoni G., Sandoval M., Tartaglia E. Innovations in surgical treatment of rectus abdominis diastasis: a review of mini-invasive techniques. Minerva Chir. 2020; 75 (5): 305–312.
32. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Грыжи живота. Москва; 1983. 240.
33. Егзиев В.Н. Атлас оперативной хирургии грыж. Москва: Медпрактика; 2003. 228.
34. Ducic I., Zakaria H.M., Felder J.M. 3rd, Arnspiger S. Abdominoplasty-related nerve injuries: systematic review and treatment options. Aesthet. Surg. J. 2014; 34 (2): 284–297.
35. Мосин С.В., Сажин А.В. Патент РФ № 2567262; 2015.
36. Palanivelu C., Rangarajan M., Jategaonkar P.A., Amar V., Gokul K.S., Srikanth B. Laparoscopic repair of diastasis recti using the 'Venetian blinds' technique of plication with prosthetic reinforcement: a retrospective study. Hernia. 2009; 13 (3): 287–292.
37. Макаров И.В., Степанов П.Д., Степанов Д.Ю., Лопухов Е.С. Первый опыт применения подкожной эндоскопической пластики диастаза прямых мышц живота и пупочных грыж по методике Scola. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2020; 3: 119–124.
38. Deriugina M.S. A method of surgical treatment of diastasis recti abdominis. Vestn. Khir. Im. I.I. Grek. 2001; 160 (3): 77–78.
39. Siddiki A.H., Kapadia C.R. Laparoscopic plication of the linea alba as a repair for diastasis recti – a mesh free approach. J. Surg. Case Rep. 2010; 5: 3. DOI: 10.1093/jscr/2010.5.3.
40. Kumar A.T., Sahoo M.R. Laparoscopic plication and mesh repair for diastasis recti: a case series. Int. J. Case Rep. Images. 2014; 5 (9): 610.
41. Shirah B.H., Shirah H.A. The Effectiveness of Polypropylene Mesh in the Open and Laparoscopic Repair of Divarication of the Recti. J. Med. Imp. Surg. 2016; 1: 105. DOI:10.4172/jmis.1000105.
42. Nahas F.X., Ferreira L.M., De Mendes A.J. An efficient way to correct recurrent rectus diastasis. Aesthetic Plast. Surg. 2004; 28 (4): 189–196.
43. Mommers E.H.H., Ponten J.E.H., Al Omar A.K., de Vries Reilingh T.S., Bouvy N.D., Nienhuijs S.W. The general surgeon's perspective of rectus diastasis. A systematic review of treatment options. Surg. Endosc. 2017; 31 (12): 4934–4949.
44. Топчиев М.А., Бондарев В.А., Эльдеров С.Ш. Сравнительные аспекты методов устранения диастаза прямых мышц живота. Астраханский медицинский журнал. 2010; 4: 113–115.
45. Roshan A., Khyati B., Ujwal Y. Prevalence of diastasis of rectus abdominis muscle in immediate postpartum women of urban and rural areas. EJPRM. 2016; 3 (5): 460–462.
46. Olsson A., Kiwanuka O., Wilhelmsson S., Sandblom G., Stackelberg O. Surgical repair of diastasis recti abdominis provides long-term improvement of abdominal core function and quality of life: a 3-year follow-up. BJS Open. 2021; 5 (5). DOI: 10.1093/bjsopen/zrab085.
47. Akram J., Matzen S.H. Rectus abdominis diastasis. Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery. 2014; 48 (3): 163–169.
48. Takaya K., Aramaki-Hattori N., Yabuki H., Wada N., Sakai S., Okabe K., Kishi K. Correction of Diastasis Rectus Abdominis with Tacking the Rectus Sheath and Resection of Excess Skin for Cosmetics. Case Rep. Med. 2020: 7635801. DOI: 10.1155/2020/7635801.
49. Keeler J., Albrecht M., Eberhardt L. Diastasis recti abdominis. J. Women's Health Phys. Ther. 2012; 36 (3): 131–142.
50. Carlstedt A., Bringman S., Egberth M., Emanuelsson P., Olsson A., Petersson U., Pålstedt J., Sandblom G., Sjö Dahl R., Stark B., Strigård K., Tall J., Theodorsson E. Management of diastasis of the rectus abdominis muscles: recommendations for swedish national guidelines. Scand. J. Surg. 2021; 110 (3): 452–459.

Поступила в редакцию 04.03.2022; принята 22.04.2022.

Авторский коллектив

Сергацкий Константин Игоревич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры «Хирургия» Медицинского института, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; врач-колопроктолог отделения колопроктологии, ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко». 440009, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 28; e-mail: sergatsky@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3334-8244>.

Никольский Валерий Исаакович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры «Хирургия» Медицинского института, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; e-mail: nvi61@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-580>.

Титова Екатерина Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры «Хирургия» Медицинского института, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; врач – пластический хирург отделения пластической хирургии, ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко». 440009, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 28; e-mail: kineta@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7674-2057>.

Пулотова Парасту Равшановна – студентка 5 курса Медицинского института, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; e-mail: prarastu@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6025-5839>.

Коробов Артем Владимирович – аспирант кафедры «Хирургия» Медицинского института, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; e-mail: dr.kav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7311-6715>.

Ивачев Александр Семенович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры «Хирургия» Медицинского института, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; врач-хирург отделения хирургии № 1, ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко». 440009, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 28; e-mail: kniper2007@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1939-7514>.

Образец цитирования

Сергацкий К.И., Никольский В.И., Титова Е.В., Пулотова П.Р., Коробов А.В., Ивачев А.С. Диастаз прямых мышц живота: истинные вопросы диагностики и лечения неистинной грыжи. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 22–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-22-37.

DIASTASIS RECTI ABDOMINIS: PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FALSE HERNIA

K.I. Sergatskiy^{1,2}, V.I. Nikol'skiy¹, E.V. Titova^{1,2}, P.R. Pulotova¹,
A.V. Korobov¹, A.S. Ivachev^{1,2}

¹ Penza State University, Penza, Russia;

² Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia

Diastasis recti abdominis (DRA) is a pathological state characterized by thinning and stretching of the aponeurotic plate of the white line. In the neglected cases, the entire muscular-aponeurotic skeleton of the anterior abdominal wall, up to the Spigelian line, sticks out and bulges. DRA is an urgent problem of modern surgery. Its management and treatment takes much time and effort.

The literature review analyzes the main causes and risk factors of DRA, and describes its pathogenesis in detail. Particular attention is paid to diagnostic methods. A number of classifications are considered depending on diastasis etiology, localization and degree. It is shown that diastasis diagnosis is based on a thorough history, patient's complaints, and clinical examinations. Ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging should be performed when a concomitant umbilical or epigastric hernia or other reason for the patient's symptoms cannot be ruled out. The authors describe practical methods for DRA surgical management. They evaluate the efficacy of various treatment modalities and the results of treating patients with DRA. It is noted that optimal surgical management for DRA correction has not been found yet. However, there is no treatment modality, which suggests an operation without general anesthesia. Any surgical intervention for DRA management implies the use of combined endotracheal anesthesia. Choosing a surgery for DRA management, the surgeon should take into account the patient's

opinion on the method of surgical assistance, minimize the period of hospital treatment if possible, use reliable techniques, ensure a patient's quick recovery with a maximum cosmetic effect and minimum complications.

Key words: *Diastasis recti abdominis, linea alba, increased intra-abdominal pressure, impaired collagen metabolism, surgical management.*

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

References

1. Yurasov A.V., Rakintsev V.S., Matveev N.L., Burdakov V.A., Makarov S.A., Kupriyanova A.S. Diastaz pryamykh myshts zhivota v khirurgicheskom aspekte: opredelenie, epidemiologiya, etiologiya i patogenez, klinicheskie proyavleniya [Diastasis of the rectus abdominis muscles in the surgical aspect: Determination, epidemiology, epidemiology, etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2019; 25: 41–48 (in Russian).
2. Zhebrovskiy V.V. *Khirurgiya gryzh zhivota* [Surgery of abdominal hernias]. Moscow: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2005. 384 (in Russian).
3. Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P., Druk I.V., Morozov S.L. Displaziya soedinitel'noy tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie [Connective tissue dysplasia: Main clinical syndromes, diagnosis, and treatment]. *Lechashchiy vrach*. 2008; 2: 22–28 (in Russian).
4. Brauman D. Diastasis Recti: Clinical Anatomy. *Plastic Reconstruct. Surg*. 2008; 122 (5): 1564–1569.
5. Vereshchagina G.N. *Sistemnaya displaziya soedinitel'noy tkani. Klinicheskie sindromy, diagnostika, podkhody k lecheniyu: metodicheskoe posobie dlya vrachev* [Systemic connective tissue dysplasia. Clinical syndromes, diagnosis, approaches to treatment: Physicians manual]. Novosibirsk: NGMU; 2008. 285 (in Russian).
6. Broderick G., McIntyre J., Noury M., Strom H.M., Psinos C., Christakas A., Billiar K., Hurwitz Z.M., Lalikos J.F., Ignatz R.A., Dunn R.M. Dermal collagen matrices for ventral hernia repair: comparative analysis in a rat model. *Hernia*. 2012; 16 (3): 333–343.
7. Blotta R.M., Costa S.S., Trindade E.N., Meurer L., Maciel-Trindade M.R. Collagen I and III in women with diastasis recti. *Clinics*. 2018; 73: 319. DOI: 10.6061/clinics/2018/e319.
8. Kozlova S.I., Demikova N.S. *Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie* [Hereditary syndromes and medical genetic counseling]. 3-e izd. Moscow: Tovarishestvo nauchnykh izdaniy KMK, Avtorskaya akademiya; 2007. 176 (in Russian).
9. Ognerubov N.A. Sluchay chastichnoy aplazii pryamoy myshtsy [Partial aplasia of the rectus muscle: Case study]. *Vestnik rossiyskikh universitetov*. 2015; 6: 22–25 (in Russian).
10. De Bie S., De Paepe A., Delvaux I., Davies S., Hennekam R.C. Marfan syndrome in Europe. *Community Genet*. 2004; 7 (4): 216–225.
11. Tung R.C., Towfigh S. Diagnostic techniques for diastasis recti. *Hernia*. 2021; 25 (4): 915–919.
12. Gambaryan M.G., Drapkina O.M. Rasprostranennost' potrebleniya tabaka v Rossii: dinamika i tendentsii. Analiz rezul'tatov global'nykh i natsional'nykh oprosov [Prevalence of tobacco consumption in Russia: Dynamics and trends. Analysis of global and national survey results]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018; 21: 45–62 (in Russian).
13. Schumpelick V., Fitzgibbons R.J. *Recurrent hernia: Prevention and treatment*. Springer; 2007. 433.
14. Rekhachev V.P. *Posleoperatsionnye ventral'nye gryzhi. Diastazy pryamykh myshts zhivota* [Postoperative ventral hernias. Diastasis recti abdominis]. Arkhangel'sk: Izdatel'skiy tsentr Arkhangel'skoy gos. med. akad.; 1999. 195 (in Russian).
15. Köckerling F., Botsinis M.D., Rohde C., Reinhold W. Endoscopic-Assisted Linea Alba Reconstruction plus Mesh Augmentation for Treatment of Umbilical and/or Epigastric Hernias and Rectus Abdominis Diastasis – Early Results. *Front. Surg*. 2016; 13 (3): 27. DOI: 10.3389/fsurg.2016.00027.
16. Rosch R., Lynen-Jansen P., Junge K., Knops M., Klosterhalfen B., Klinge U., Mertens P.R., Schumpelick V. Biomaterial-dependent MMP-2 expression in fibroblasts from patients with recurrent incisional hernias. *Hernia*. 2006; 10 (2): 125–130.
17. Cavalli M., Aiolfi A., Bruni P.G., Manfredini L., Lombardo F., Bonfanti M.T., Bona D., Campanelli G. Prevalence and risk factors for diastasis recti abdominis: a review and proposal of a new anatomical variation. *Hernia*. 2021; 25 (4): 883–890.

18. Yumuk V., Tsigos C., Fried M., Schindler K., Busetto L., Micic D., Toplak H. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes. Facts.* 2015; 8 (6): 402–424.
19. Pobedinskiy N.M., Botvin M.A., Kiryushchenkov A.P. Mnogovodie: diagnostika i lechenie [Hydramniotic: Diagnosis and treatment]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2004; 1: 7–9 (in Russian).
20. Michalska A., Rokita W., Wolder D., Pogorzelska J., Kaczmarczyk K. Diastasis recti abdominis: a review of treatment methods. *Ginekologia Polska.* 2018; 89 (2): 97–101.
21. Sperstad J.B., Tennfjord M.K., Hilde G., Ellström-Eng M. Diastasis recti abdominis during pregnancy and 12 months after childbirth: prevalence, risk factors and report of lumbopelvic pain. *Br. J. Sports Med.* 2016; 50 (17): 1092–1096.
22. Fernandes da Mota P.G., Pascoal A.G., Carita A.I. Prevalence and risk factors of diastasis recti abdominis from late pregnancy to 6 months postpartum, and relationship with lumbo-pelvic pain. *Man Ther.* 2015; 20 (1): 200–205.
23. Gitta S., Magyar Z., Tardi P., Füge I., Járomi M., Ács P., Garai J., Bódis J., Hock M. Prevalence, potential risk factors and sequelae of diastasis recti abdominis. *Orv. Hetil.* 2017; 158 (12): 454–460.
24. Agapov D.G., Poberezhnaya A.V., Mazen Kh.R.M. Sovremennye aspekty abdominoplastiki [Modern aspects of abdominoplasty]. *Sciences of Europe.* 2017; 17: 15–20 (in Russian).
25. Askerkhanov R.P. O patogeneze i lechenii diastaza pryamykh myshts zhivota [Pathogenesis and treatment of diastasis recti abdominis]. *Sovetskaya meditsina.* 1962; 11: 68–75 (in Russian).
26. Parker M.A., Millar L.A., Dugan S.A. Diastasis rectus abdominis and lumbo-pelvic pain and dysfunction – are they related? *J. Women's Health Phys. Ther.* 2009; 33 (2): 15–22.
27. Barkov B.A. Klinika, klassifikatsiya i operativnoe lechenie diastazov pryamykh myshts zhivota [Clinic, classification and surgical treatment of diastasis recti abdominis]. *Sovetskaya meditsina.* 1959; 11: 71 (in Russian).
28. Nahas F.X. An aesthetic classification of the abdomen based on the myoaponeurotic layer. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001; 108 (6): 1787–1795.
29. Rath A.M., Attali P., Dumas J.L., Goldlust D., Zhang J., Chevrel J.P. The abdominal linea alba: an anatomo-radiologic and biomechanical study. *Surg. Radiol. Anat.* 1996; 18 (4): 281–288.
30. Beer G.M., Schuster A., Seifert B., Manestar M., Mihic-Probst D., Weber S.A. The normal width of the linea alba in nulliparous women. *Clin. Anat.* 2009; 22 (6): 706–711.
31. Cuccurullo D., Guerriero L., Mazzoni G., Sandoval M., Tartaglia E. Innovations in surgical treatment of rectus abdominis diastasis: a review of mini-invasive techniques. *Minerva Chir.* 2020; 75 (5): 305–312.
32. Toskin K.D., Zhebrovskiy V.V. *Gryzhi zhivota* [Abdomen hernia]. Moscow; 1983. 240 (in Russian).
33. Egiev V.N. *Atlas operativnoy khirurgii gryzh* [Atlas of operative hernia surgery]. Moscow: Medpraktika; 2003. 228 (in Russian).
34. Ducic I., Zakaria H.M., Felder J.M. 3rd, Arnsperger S. Abdominoplasty-related nerve injuries: systematic review and treatment options. *Aesthet. Surg. J.* 2014; 34 (2): 284–297.
35. Mosin S.V., Sazhin A.V. *Patent RF № 2567262*; 2015 (in Russian).
36. Palanivelu C., Rangarajan M., Jategaonkar P.A., Amar V., Gokul K.S., Srikanth B. Laparoscopic repair of diastasis recti using the 'Venetian blinds' technique of plication with prosthetic reinforcement: a retrospective study. *Hernia.* 2009; 13 (3): 287–292.
37. Makarov I.V., Stepanov P.D., Stepanov D.Yu., Lopukhov E.S. Pervyy opyt primeneniya podkozhnoy endoskopicheskoy plastiki diastaza pryamykh myshts zhivota i pupochnykh gryzh po metodike Scola [First experience of using subcutaneous endoscopic plastic surgery for rectus abdominis diastasis and umbilical hernias using the Scola method]. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e.* 2020; 3: 119–124 (in Russian).
38. Deriugina M.S. A method of surgical treatment of diastasis recti abdominis. *Vestn. Khir. Im. I.I. Grek.* 2001; 160 (3): 77–78.
39. Siddiky A.H., Kapadia C.R. Laparoscopic plication of the linea alba as a repair for diastasis recti – a mesh free approach. *J. Surg. Case Rep.* 2010; 5: 3. DOI: 10.1093/jscr/2010.5.3.
40. Kumar A.T., Sahoo M.R. Laparoscopic plication and mesh repair for diastasis recti: a case series. *Int. J. Case Rep. Images.* 2014; 5 (9): 610.
41. Shirah B.H., Shirah H.A. The Effectiveness of Polypropylene Mesh in the Open and Laparoscopic Repair of Divarication of the Recti. *J. Med. Imp. Surg.* 2016; 1: 105. DOI:10.4172/jmis.1000105.

42. Nahas F.X., Ferreira L.M., De Mendes A.J. An efficient way to correct recurrent rectus diastasis. *Aesthetic Plast. Surg.* 2004; 28 (4): 189–196.
43. Mommers E.H.H., Ponten J.E.H., Al Omar A.K., de Vries Reilingh T.S., Bouvy N.D., Nienhuijs S.W. The general surgeon's perspective of rectus diastasis. A systematic review of treatment options. *Surg. Endosc.* 2017; 31 (12): 4934–4949.
44. Topchiev M.A., Bondarev V.A., El'derov S.Sh. Sravnitel'nye aspekty metodov ustraneniya diastaza pryamykh myshts zhivota [Comparative aspects of methods for diastasis recti abdominis management]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2010; 4: 113–115 (in Russian).
45. Roshan A., Khyati B., Ujwal Y. Prevalence of diastasis of rectus abdominis muscle in immediate post-partum women of urban and rural areas. *EJPRM.* 2016; 3 (5): 460–462.
46. Olsson A., Kiwanuka O., Wilhelmsson S., Sandblom G., Stackelberg O. Surgical repair of diastasis recti abdominis provides long-term improvement of abdominal core function and quality of life: a 3-year follow-up. *BJS Open.* 2021; 5 (5). DOI: 10.1093/bjsopen/zrab085.
47. Akram J., Matzen S.H. Rectus abdominis diastasis. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery.* 2014; 48 (3): 163–169.
48. Takaya K., Aramaki-Hattori N., Yabuki H., Wada N., Sakai S., Okabe K., Kishi K. Correction of Diastasis Rectus Abdominis with Tacking the Rectus Sheath and Resection of Excess Skin for Cosmetics. *Case Rep. Med.* 2020: 7635801. DOI: 10.1155/2020/7635801.
49. Keeler J., Albrecht M., Eberhardt L. Diastasis recti abdominis. *J. Women's Health Phys. Ther.* 2012; 36 (3): 131–142.
50. Carlstedt A., Bringman S., Egberth M., Emanuelsson P., Olsson A., Petersson U., Pålstedt J., Sandblom G., Sjödal R., Stark B., Strigård K., Tall J., Theodorsson E. Management of diastasis of the rectus abdominis muscles: recommendations for swedish national guidelines. *Scand. J. Surg.* 2021; 110 (3): 452–459.

Received 04 March 2022; accepted 22 April 2022.

Information about the authors

Sergatskiy Konstantin Igorevich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Surgery, Medical Institute, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Lermontov St., 3; Coloproctologist, Department of Coloproctology, Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. 440009, Russia, Penza, Lermontov St., 28; e-mail: sergatsky@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3334-8244>.

Nikol'skiy Valeriy Isaakovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Surgery, Medical Institute, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Lermontova St., 3; e-mail: nvi61@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-580>.

Titova Ekaterina Valer'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Surgery, Medical Institute, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Lermontov St., 3; Plastic Surgeon, Department of Plastic Surgery, Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. 440009, Russia, Penza, Lermontov St., 28; e-mail: kineta@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7674-2057>.

Pulotova Parastu Ravshanovna, 5th-year Student, Medical Institute, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Lermontov St., 3; e-mail: pparastu@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6025-5839>.

Korobov Artem Vladimirovich, Post-graduate Student, Chair of Surgery, Medical Institute, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Lermontov St., 3; e-mail: dr.kav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7311-6715>.

Ivachev Aleksandr Semenovich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Surgery, Medical Institute, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Lermontov St., 3; Surgeon, Surgical Department No. 1, Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. 440009, Russia, Penza, Lermontov St., 28; e-mail: kniper2007@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1939-7514>.

For citation

Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Titova E.V., Pulotova P.R., Korobov A.V., Ivachev A.S. Diastaz pryamykh myshts zhivota: istinnye voprosy diagnostiki i lecheniya neistinnoy gryzhi [Diastasis recti abdominis: Problems of diagnosis and treatment of false hernia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2022; 2: 22–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-22-37 (in Russian).

УДК 615.814.1:616.34-008.1

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-38-50

КОМПЬЮТЕРНАЯ ЭЛЕКТРОАКУПУНКТУРА ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ

М.П. Хохлов¹, А.Б. Песков¹, Н.Н. Климова², Т.С. Голубцова¹,
С.А. Прибылова¹, И.Р. Керова¹, Е.Е. Юдина¹

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

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

Применение немедикаментозных методов лечения, в частности нового направления в рефлексотерапии – компьютерной электроакупунктуры (КЭАП), – позволяет повысить эффективность лечения больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Проведение исследования по поиску предикторов эффективности КЭАП при СРК позволит оптимизировать подбор пациентов для лечения, улучшив профиль эффективности КЭАП.

Цель – оценить эффективность КЭАП в комплексной терапии различных клинических форм СРК.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 80 больных с СРК. Пациенты основной группы получали три курса КЭАП на фоне стандартной фармакологической терапии, пациенты референтной группы – только фармакотерапию. В начале и конце каждого курса КЭАП оценивались выраженность болевого синдрома (визуальная аналоговая шкала), частота стула, консистенция кала (Бристольская шкала формы кала), показатели субъективного состояния (тесты Зунга, Спилбергера – Ханина).

Для поиска предикторов эффективности КЭАП проводился ретроспективный анализ результатов исследования, в ходе которого оценивалось влияние на результаты лечения пола, возраста пациентов, а также исходных клинических параметров – формы и степени тяжести заболевания.

Результаты. У пациентов основной группы уже после проведения первого курса КЭАП выраженность болевого абдоминального синдрома снизилась с 6,1 до 3,9, а после третьего – до 3,7 см. Частота дефекации после трех курсов КЭАП у больных СРК с преобладанием диареи снизилась с 4,7 до 1,9 в сутки, а у больных с запорами увеличилась с 0,26 до 0,77 в сутки. Доля больных с нормальной консистенцией кала значимо увеличилась как среди пациентов с преобладанием запоров, так и среди пациентов с преобладанием диареи до 47,1 и 55,6 % соответственно.

Ретроспективный анализ показал, что наилучшие результаты лечения наблюдались у пациентов с легким и среднетяжелым течением СРК.

Ключевые слова: компьютерная электроакупунктура, синдром раздраженного кишечника, акупунктура, рефлексотерапия.

Введение. Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное заболевание, которое часто встречается в практике не только гастроэнтерологов, но и специалистов разных врачебных специальностей (прежде всего терапевтов, врачей общей практики). Эпидемиологические работы последних лет регистрируют высокую долю страдающего данной патологией населения (до 20 %) в разных странах [1, 2]. Используемая медикаментозная терапия, направленная на нормализацию моторики кишечника и влияющая на патологическое психоэмоциональное

состояние пациентов, не всегда позволяет полностью купировать проявления заболевания [3–5]. В данной ситуации рационально добавление к терапии СРК немедикаментозных воздействий (физиотерапии, акупунктуры и т.д.), которые могут улучшить результаты лечения [6–9]. Метод компьютерной электроакупунктуры (КЭАП), разработанный Ульяновским государственным университетом и ЗАО «Мидаус», применяется в качестве немедикаментозного воздействия у пациентов с различной терапевтической патологией [10, 11], в т.ч. и с СРК.

Цель исследования. Оценить эффективность компьютерной электроакупунктуры в комплексной терапии различных клинических форм синдрома раздраженного кишечника.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 пациентов, страдающих СРК с отсутствием эффекта от проводимой терапии. Пациенты, включенные в исследование, путем случайного распределения (метод конвертов) были разделены на две группы: группу с применением тестируемого вмешательства (группа 1) и референтную (группа 2). Все респонденты получали медикаментозную терапию в соответствии с современными рекомендациями по лечению СРК [12, 13]. Пациентам группы 1 дополнительно назначались три курса КЭАП, состоявших из пяти сеансов. Частота сеансов КЭАП – один раз в день, в утренние часы. Частота курсов КЭАП – один раз в месяц. В начале и в конце каждого курса КЭАП у пациентов группы 1 и в соответствующие временные интервалы в группе 2 регистрировались интенсивность абдоминальной боли с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ); частота стула; консистенция и

форма кала с использованием Бристольской шкалы формы кала; проводились тесты оценки показателей субъективного состояния (по опросникам Спилбергера – Ханина и Зунга). Средний возраст пациентов, среди которых было 85 % женщин и 15 % мужчин, составлял $49,3 \pm 1,4$ года. Возрастно-половые характеристики обеих групп были сопоставимы.

Количество пациентов с конкретными клиническими формами и степенями тяжести СРК в исследуемых группах было также сопоставимым (табл. 1).

Фармакотерапия пациентов была направлена на купирование болевого синдрома и/или нормализацию частоты и консистенции стула в соответствии с Римскими критериями III [14, 15]. Проводимая лекарственная терапия была сопоставима в обеих группах и не изменялась в течение исследования. Для лечения методом КЭАП применялся «Комплекс аппаратно-программный для электропунктурной стимуляции КЭС-01-МИДА» производства ЗАО «Мидаус» (г. Ульяновск), использовалась рецептура ушных биоактивных точек (табл. 2), рекомендованная Я.С. Песиковым и С.Я. Рыбалко [16].

Таблица 1
Table 1

Клинические варианты и степени тяжести СРК у пациентов, принимавших участие в исследовании

Clinical picture and IBS severity in trial patients

Признак Character	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2
Клинический вариант СРК IBS clinical picture		
СРК с запором IBS with constipation	17	18
СРК с диареей IBS with diarrhea	18	17
Смешанная форма Mixed form	3	4
Неклассифицируемая форма Unclassifiable form	2	1
Степень тяжести СРК IBS severity		
Легкая Light	8	8
Средняя Moderate	23	25
Тяжелая Severe	9	7

В соответствии с принципами Good Clinical Practice у каждого пациента было взято письменное согласие на участие в клиническом исследовании.

Результаты всех исследований вносились в базу данных программы Microsoft Access, с помощью которой делались выборки. Анализ данных проводился с использованием программы

Statistica 6.0. В работе данные в таблицах количественных переменных с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$) или в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm S$). Для сравнения не количественных данных использовался непараметрический метод Cochran Q-test.

Таблица 2
Table 2

Характеристика воздействия на биоактивные точки методом КЭАП при лечении СРК

Applied regimen for IBS treatment by CEAP

	Аурикулярные биоактивные точки Auricular bioactive points	Тип импульса Pulse type	Длительность импульса, мс Pulse duration, ms	Частота, Гц Frequency, Hz	Длительность стимуляции, с Stimulation duration, sec.
	Симпатическая 1 (лев.) Sympathetic 1 (left)	1/2	10	50	10
	Симпатическая 1 (прав.) Sympathetic 1 (right)	1/2	10	50	10
	Th IV-S II (лев.) Th IV-S II (left)	1	10	75	10
	Th IV-S II (прав.) Th IV-S II (right)	1	10	75	10
	Шэнь-мэнь (лев.) Shen-men (left)	1	4	70	15
	Шэнь-мэнь (прав.) Shen-men (right)	1	4	70	15
	Тонкая кишка (лев.) Small intestine (left)	1	15	30	15
	Тонкая кишка (прав.) Small intestine (right)	1	15	30	15
	Солнечное сплетение (лев.) Solar plexus (left)	1	10	70	10
0	Солнечное сплетение (прав.) Solar plexus (right)	1	10	70	10
1	Желудок (лев.) Stomach (left)	1	10	30	10
2	Желудок (прав.) Stomach (right)	1	10	30	10
3	Селезенка (лев.) Spleen (left)	1	4	30	10
4	Селезенка (прав.) Spleen (right)	1	4	30	10

	Аурикулярные биоактивные точки Auricular bioactive points	Тип импульса Pulse type	Длительность импульса, мс Pulse duration, ms	Частота, Гц Frequency, Hz	Длительность стимуляции, с Stimulation duration, sec.
5	Тонус гладкой мускулатуры (лев.) Smooth muscle tone (left)	1/2	20	70	15
6	Тонус гладкой мускулатуры (прав.) Smooth muscle tone (right)	1/2	20	70	15

Примечание. Тип импульса: 1 – положительная равнобедренная трапеция; 2 – отрицательная равнобедренная трапеция.

Note. Pulse type: 1 – positive isosceles trapezium; 2 – negative isosceles trapezium.

Результаты и обсуждение. Проведено тестирование пациентов с применением ВАШ в контрольных точках с целью определения степени интенсивности болевого синдрома. После первого курса КЭАП было выявлено достоверное снижение уровня боли у пациентов группы 1 – с $6,1 \pm 0,2$ до $3,9 \pm 0,3$ см. Прове-

дение последующих двух курсов КЭАП привело к дополнительному уменьшению боли до $3,7 \pm 0,2$ см (контрольная точка № 6). У пациентов группы 2 значимой динамики выраженности болевого синдрома в ходе исследования не выявлено (табл. 3).

Таблица 3
Table 3

**Сравнительный анализ выраженности боли у пациентов,
находившихся под наблюдением (по ВАШ, см)**

Comparative analysis of pain severity in trial patients (VAS, cm)

Контрольные точки Checkpoints	Группа 1 Group 1		Группа 2 Group 2	
	M±m	Достоверность различий Statistical significance	M±m	Достоверность различий Statistical significance
1 (до 1-го курса КЭАП в группе 1) 1 (before 1 st CEAP, Group 1)	$6,1 \pm 0,2$		$5,8 \pm 0,2$	
2 (после 1-го курса КЭАП в группе 1) 2 (after 1 st CEAP, Group 1)	$3,9 \pm 0,3^{*\infty}$	$p_{1,2} < 0,01$	$5,6 \pm 0,3$	$p_{1,2} = 0,16$
3 (до 2-го курса КЭАП в группе 1) 3 (before 2 nd CEAP, Group 1)	$4,7 \pm 0,4^{*\infty}$	$p_{1,3} < 0,01$	$5,6 \pm 0,3$	$p_{1,3} = 0,16$
4 (после 2-го курса КЭАП в группе 1) 4 (after 2 nd CEAP Group 1)	$3,8 \pm 0,2^{*\infty}$	$p_{2,4} = 0,5$	$5,7 \pm 0,3$	$p_{2,4} = 0,55$
5 (до 3-го курса КЭАП в группе 1) 5 (before 3 rd CEAP, Group 1)	$4,2 \pm 0,2^{*\infty}$	$p_{1,5} < 0,01$ $p_{3,5} = 0,21$	$5,8 \pm 0,2$	$p_{1,5} = 0,49$
6 (после 3-го курса КЭАП в группе 1) 6 (after 3 rd CEAP, Group 1)	$3,7 \pm 0,2^{*\infty}$	$p_{2,6} = 0,33$ $p_{4,6} = 0,16$	$5,9 \pm 0,3$	$p_{2,6} = 0,26$

Примечание. * – достоверное ($p < 0,05$) различие с первой контрольной точкой по t-тесту для связанных случаев; ∞ – достоверное ($p < 0,05$) различие с группой 2 по t-тесту для несвязанных случаев.

Note. * $p < 0.05$ – the difference is significant compared with the 1st control point (paired sample t-test); ∞ $p < 0.05$ – the difference is significant compared with Group 2 (unpaired sample t-test).

Среднесуточная частота дефекаций у больных СРК с преобладанием диареи в группе 1 после первого курса КЭАП снизилась с $4,7 \pm 0,3$ до $2,4 \pm 0,2$ в сутки. Проведение

второго и третьего курсов КЭАП позволило снизить частоту дефекаций до $1,9 \pm 0,2$ в сутки (табл. 4). В группе 2 частота дефекации не имела существенной динамики.

Таблица 4
Table 4

Динамика среднесуточной частоты дефекации у больных СРК с преобладанием диареи
Average number of daily defecation in IBS patients with diarrhea

Контрольные точки Checkpoints	Группа 1 Group 1		Группа 2 Group 2	
	M \pm m	Достоверность различий Statistical significance	M \pm m	Достоверность различий Statistical significance
1 (до 1-го курса КЭАП в группе 1) 1 (before 1 st CEAP, Group 1)	$4,7 \pm 0,3$		$4,6 \pm 0,3$	
2 (после 1-го курса КЭАП в группе 1) 2 (after 1 st CEAP, Group 1)	$2,4 \pm 0,2^{*\infty}$	$p_{1,2} < 0,01$	$4,4 \pm 0,3$	$p_{1,2} = 0,1$
3 (до 2-го курса КЭАП в группе 1) 3 (before 2 nd CEAP, Group 1)	$2,6 \pm 0,2^{*\infty}$	$p_{1,3} < 0,01$	$4,3 \pm 0,4$	$p_{1,3} = 0,41$
4 (после 2-го курса КЭАП в группе 1) 4 (after 2 nd CEAP, Group 1)	$2,1 \pm 0,2^{*\infty}$	$p_{2,4} = 0,27$	$4,7 \pm 0,3$	$p_{2,4} = 0,16$
5 (до 3-го курса КЭАП в группе 1) 5 (before 3 rd CEAP, Group 1)	$2,2 \pm 0,2^{*\infty}$	$p_{1,5} < 0,01$ $p_{3,5} = 0,09$	$4,8 \pm 0,4$	$p_{1,5} = 0,47$
6 (после 3-го курса КЭАП в группе 1) 6 (after 3 rd CEAP, Group 1)	$1,9 \pm 0,2^{*\infty}$	$p_{2,6} = 0,03$ $p_{4,6} = 0,38$	$4,9 \pm 0,3$	$p_{2,6} = 0,14$

Примечание. * – достоверное ($p < 0,05$) различие с первой контрольной точкой по t-тесту для связанных случаев; ∞ – достоверное ($p < 0,05$) различие с группой 2 по t-тесту для несвязанных случаев.

Note. * $p < 0.05$ – the difference is significant compared with the 1st control point (paired sample t-test); ∞ $p < 0.05$ – the difference is significant compared with Group 2 (unpaired sample t-test).

Сравнение динамики нормализации консистенции кала у больных СРК с преобладанием диареи с помощью Бристольской шкалы формы кала на фоне проводимого лечения показало, что в контрольной точке № 2 консистенция кала нормализовалась у трети пациентов группы 1 (табл. 5), проведение всех трех курсов КЭАП способствовало нормализации показателя более чем у половины пациентов. При сравнении показателей в контрольных точках № 3, 4, 6 отмечено, что доля пациентов с нормальной консистенцией кала в группе 1 была достоверно

больше, чем в группе 2. Во второй группе максимальный процент пациентов с нормальной консистенцией кала был выявлен в контрольной точке № 5 и составил 16,7 %.

В группе 1 у пациентов с запорами после проведения трех курсов КЭАП отмечен достоверный рост среднесуточной частоты дефекаций – с $0,26 \pm 0,1$ до $0,77 \pm 0,1$. У пациентов группы 2 значимого изменения частоты дефекаций во время исследования выявлено не было. Данный показатель оставался в пределах $0,24$ – $0,36$ в сутки (табл. 6).

Таблица 5
Table 5

Частота встречаемости типов кала у больных СРК с преобладанием диареи, %

Stool types in IBS patients with diarrhea, %

Контрольные точки Checkpoints	Группа 1 Group 1		Группа 2 Group 2	
	Нормальная консистенция кала* Norm	Диарея** Diarrhea	Нормальная консистенция кала Norm	Диарея Diarrhea
1 (до 1-го курса КЭАП в группе 1) 1 (before 1 st CEAP, Group 1)	0	100,0	0	100,0
2 (после 1-го курса КЭАП в группе 1) 2 (after 1 st CEAP, Group 1)	33,3***	66,7***	11,1	88,9
3 (до 2-го курса КЭАП в группе 1) 3 (before 2 nd CEAP, Group 1)	44,4*** [∞]	55,6*** [∞]	5,6	94,4
4 (после 2-го курса КЭАП в группе 1) 4 (after 2 nd CEAP, Group 1)	50,0*** [∞]	50,0*** [∞]	5,6	94,4
5 (до 3-го курса КЭАП в группе 1) 5 (before 3 rd CEAP, Group 1)	38,9***	61,1***	16,7	83,3
6 (после 3-го курса КЭАП в группе 1) 6 (after 3 rd CEAP, Group 1)	55,6*** [∞]	44,4*** [∞]	11,1	88,9

Примечание. * – 3, 4 и 5-й типы кала по Бристольской шкале формы кала; ** – 6, 7-й типы кала по Бристольской шкале формы кала; *** – достоверное ($p < 0,05$) различие с первой контрольной точкой по непараметрическому Cochrane Q-тесту; [∞] – достоверное ($p < 0,05$) различие с группой 2 по непараметрическому Cochrane Q-тесту.

Note. * – Types 3, 4 and 5 according to Bristol Stool Scale; ** – Types 6 and 7 according to Bristol Stool Scale; *** $p < 0.05$ – the difference is significant compared with the 1st control point (Cochran's Q test); [∞] $p < 0.05$ – the difference is significant compared with Group 2 (Cochran's Q test).

Таблица 6
Table 6

Динамика среднесуточной частоты дефекации у больных СРК с преобладанием запоров

Average number of daily defecation in IBS patients with constipation

Контрольные точки Checkpoints	Группа 1 Group 1		Группа 2 Group 2	
	M±m	Достоверность различий Statistical significance	M±m	Достоверность различий Statistical significance
1 (до 1-го курса КЭАП в группе 1) 1 (before 1 st CEAP, Group 1)	0,26±0,1		0,24±0,1	
2 (после 1-го курса КЭАП в группе 1) 2 (after 1 st CEAP, Group 1)	0,53±0,1*	$p_{1,2} < 0,01$	0,33±0,1	$p_{1,2} = 0,16$

Контрольные точки Checkpoints	Группа 1 Group 1		Группа 2 Group 2	
	M±m	Достоверность различий Statistical significance	M±m	Достоверность различий Statistical significance
3 (до 2-го курса КЭАП в группе 1) 3 (before 2 nd CEAP, Group 1)	0,49±0,1*	p _{1,3} <0,01	0,36±0,1	p _{1,3} =0,09
4 (после 2-го курса КЭАП в группе 1) 4 (after 2 nd CEAP, Group 1)	0,68±0,1* [∞]	p _{2,4} =0,1	0,33±0,1	p _{2,4} =0,95
5 (до 3-го курса КЭАП в группе 1) 5 (before 3 rd CEAP, Group 1)	0,66±0,1* [∞]	p _{1,5} <0,01; p _{3,5} =0,09	0,28±0,1	p _{1,5} =0,33
6 (после 3-го курса КЭАП в группе 1) 6 (after 3 rd CEAP, Group 1)	0,77±0,1* [∞]	p _{2,6} =0,02; p _{4,6} =0,04	0,32±0,1	p _{2,6} =0,99

Примечание. * – достоверное (p<0,05) различие с первой контрольной точкой по t-тесту для связанных случаев; [∞] – достоверное (p<0,05) различие со второй группой по t-тесту для несвязанных случаев.

Note. * p<0.05 – the difference is significant compared with the 1st control point (paired sample t-test); [∞] p<0.05 – the difference is significant compared with Group 2 (unpaired sample t-test).

В группе 1 у больных СРК с преобладанием запоров отмечен достоверный рост частоты встречаемости нормальной консистенции кала на протяжении всего периода применения КЭАП: после первого курса – до 23,5 %, после второго – до 35,3 %, после третьего – до 47,1 %. Тогда как в группе 2 доля пациентов с нормальной консистенцией кала была незначительной – 11,8 % в контрольной точке № 5. Выявлено достоверное различие между группами наблюдения по показателю встречаемости пациентов с нормальной консистенцией стула в контрольных точках № 3–6 (табл. 7).

Следовательно, применение КЭАП в терапии СРК любой клинической формы (диарея, запоры) позволяет значимо улучшить состояние пациентов (нормализация консистенции кала, частоты дефекационных актов). Проведение трех ежемесячных курсов КЭАП способствовало нормализации консистенции кала при диарее в 55 % случаев, при запорах в 47 %.

Была проведена ретроспективная оценка частоты встречаемости положительной клинической динамики после трех курсов КЭАП у пациентов основной группы с учетом клинической формы и степени тяжести заболевания,

а также возрастно-половой характеристики группы. Положительная клиническая динамика заключается в нормализации консистенции кала согласно Бристольской шкале формы кала, что является общепризнанным параметром. Из статистической обработки были исключены пациенты со смешанной и неклассифицированной формами СРК из-за их недостаточного количества. У пациентов группы 2 ретроспективный анализ проведен не был в связи с малой долей случаев положительной динамики.

При проведении межгруппового сравнения выявлено, что доля пациентов с положительной динамикой течения СРК была достоверно больше во всех анализируемых подгруппах у пациентов, к основной терапии которых была добавлена КЭАП (табл. 8).

Полученные результаты позволяют утверждать, что возраст и пол пациентов не оказывают влияния на эффективность КЭАП в лечении СРК. Кроме того, КЭАП показала равную эффективность при лечении различных клинических форм заболевания. При этом достоверно лучшие результаты выявлены у пациентов с легким и среднетяжелым течением СРК по сравнению с пациентами с тяжелым течением данной патологии.

Таблица 7
Table 7

Частота встречаемости типов кала у больных СРК с преобладанием запоров, %

Stool types in IBS patients with constipation, %

Контрольные точки Checkpoints	Группа 1 Group 1		Группа 2 Group 2	
	Нормальная консистенция кала* Norm	Запор** Constipation	Нормальная консистенция кала* Norm	Запор Constipation
1 (до 1-го курса КЭАП в группе 1) 1 (before 1 st CEAP, Group 1)	0	100,0	0	100,0
2 (после 1-го курса КЭАП в группе 1) 2 (after 1 st CEAP, Group 1)	23,5***	76,5***	5,9	94,1
3 (до 2-го курса КЭАП в группе 1) 3 (before 2 nd CEAP, Group 1)	29,4*** [∞]	70,6*** [∞]	0	100,0
4 (после 2-го курса КЭАП в группе 1) 4 (after 2 nd CEAP, Group 1)	35,3*** [∞]	64,7*** [∞]	5,9	94,1
5 (до 3-го курса КЭАП в группе 1) 5 (before 3 rd CEAP, Group 1)	41,2*** [∞]	58,8***	11,8	88,2
6 (после 3-го курса КЭАП в группе 1) 6 (after 3 rd CEAP, Group 1)	47,1*** [∞]	52,9*** [∞]	5,9	94,1

Примечание. * – 3, 4 и 5-й тип кала по Бристольской шкале формы кала; ** – 1-й и 2-й тип кала по Бристольской шкале формы кала; *** – достоверное ($p < 0,05$) различие с первой контрольной точкой по непараметрическому Cochrane Q-тесту; [∞] – достоверное ($p < 0,05$) различие со второй группой по непараметрическому Cochrane Q-тесту.

Note. * – Types 3, 4 and 5 according to Bristol Stool Scale; ** – Types 1 and 2 according to Bristol Stool Scale; *** $p < 0.05$ – the difference is significant compared with the 1st control point (Cochran's Q test); [∞] $p < 0.05$ – the difference is significant compared with Group 2 (Cochran's Q test).

Таблица 8
Table 8

Частота случаев положительной динамики течения СРК среди подгрупп пациентов основной группы, стратифицированных по клинической форме заболевания

Incidence of IBS positive dynamics among subgroups of patients belonging to the main group, stratified by the clinical form of the disease

Стратификационный признак, формирующий группы пациентов Stratification parameter forming groups of patients	Группа 1 Group 1		Группа 2 Group 2	
	Всего пациентов, чел. Total number of patients, (n)	Доля пациентов с положительной динамикой, чел. (%) Proportion of patients with positive dynamics, n (%)	Всего пациентов, чел. Total number of patients, (n)	Доля пациентов с положительной динамикой, чел. (%) Proportion of patients with positive dynamics, n (%)
<i>Клиническая форма СРК / IBS clinical picture</i>				
Преобладание запоров Constipation-predominant subtype	17	8 (47,1)	18	1 (5,9)
Преобладание диареи Diarrhea-predominant subtype	18	10 (55,6)	17	2 (11,8)

<i>Степень тяжести СРК / IBS severity</i>				
Легкая (вариант 1) Light (type 1)	8	5 (62,5)* [∞]	8	2 (25,0)
Среднетяжелая (вариант 2) Moderate (type 2)	23	10 (43,5) [∞]	25	1 (4,0)
Тяжелая (вариант 3) Severe (type 3)	9	3 (33,3)	7	0 (0,0)
<i>Возраст больного / Patient's age</i>				
Младше 40 лет <40	10	5 (50,0)	9	1 (11,1)
От 40 до 49 лет 40–49	13	6 (46,2)	18	1 (12,5)
Старше 49 лет 49+	17	6 (35,3)	13	0 (0,0)
<i>Пол больного / Patient's gender</i>				
Мужской / Male	7	3 (42,9)	5	1 (20)
Женский / Female	33	15 (45,5)	35	2 (5,7)

Примечание. * – достоверное ($p < 0,05$) различие с вариантом 2 по непараметрическому Cochran Q-тесту; [∞] – достоверное ($p < 0,05$) различие с вариантом 3 по непараметрическому Cochran Q-тесту.

Note. * $p < 0.05$ – the difference is significant compared with type 2 (Cochran's Q test); [∞] $p < 0.05$ – the difference is significant compared with type 3 (Cochran's Q test).

Заключение. Включение КЭАП в комплексную терапию СРК может рассматриваться как способ повышения эффективности лечения больных, что подтверждается значимым снижением интенсивности абдоминаль-

ной боли, положительным влиянием на консистенцию кала и частоту дефекации. При этом положительное клиническое воздействие КЭАП одинаково выражено у пациентов с легкой и средней степенями тяжести СРК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Погромов А.П., Мнацаканян М.Г., Тацян О.В. Распространенность синдрома раздраженного кишечника. Клиническая медицина. 2016; 11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-sindroma-razdrazhennogo-kishechnika> (дата обращения: 09.01.2022).
2. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. Медицинский совет. 2019; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-lecheniya-patsientov-s-sindromom-razdrazhennogo-kishechnika-fokus-na-povyshenie-komplaentnosti> (дата обращения: 09.01.2022).
3. Ruepert L. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. The Cochrane Collaboration. 2013; 3.
4. Nelkowska D.D. Treating irritable bowel syndrome through an interdisciplinary approach. Annals of Gastroenterology. 2020; 1 (33): 1–8.

5. NICE guideline. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and Management of Irritable Bowel Syndrome in primary care. Royal College of nursing. 2008; 2 (57): 72.
6. Мелехин А.И. Когнитивно-поведенческая психотерапия интероцептивного воздействия при лечении синдрома раздраженного кишечника. Клиническая и специальная психология. 2020; 2 (9): 1–33.
7. Кузнецов П.С., Ботов М.А., Рычагова В.О. Влияние акупунктуры на моторную функцию толстой кишки у больных синдромом раздраженного кишечника. Российский медико-биологический вестник им. ак. И.П. Павлова. 2012; 4: 92–97.
8. Go G.Y., Park H. Effects of Auricular Acupressure on Women with Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterol Nurs. 2020; 43 (2): E24–E34. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000332. PMID: 32251223.
9. D'Silva A., MacQueen G., Nasser Y., Taylor L.M., Vallance J.K., Raman M. Yoga as a Therapy for Irritable Bowel Syndrome. Dig. Dis. Sci. 2020; 65 (9): 2503–2514. DOI: 10.1007/s10620-019-05989-6.
10. Милушкина О.И., Песков А.Б., Галушина И.А. Альгометрические возможности компьютерной электроакупунктуры при хронической абдоминальной боли. Вестник новых медицинских технологий. 2008; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/algometricheskie-vozmozhnosti-kompyuternoy-elektroakupunktury-pri-hronicheskoy-abdominalnoy-boli> (дата обращения: 09.01.2022).
11. Песков А.Б., Маевский Е.И., О Хан До, Хохлов М.П. Продолжительность последствий некоторых эффектов компьютерной электроакупунктуры при лечении бронхиальной астмы. Рефлексотерапия. 2006; 2: 44–47.
12. Макаренко Е.В. Синдром раздраженного кишечника: диетические рекомендации и принципы лечения. Вестник ВГМУ. 2017; 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-razdrazhennogo-kishechnika-dieticheskie-rekomendatsii-i-printsipy-lecheniya> (дата обращения: 09.01.2022).
13. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Медицинский совет. 2021; 5: 22–28. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-22-28.
14. Кляритская И.Л., Иськова И.А. Римские критерии III: функциональные заболевания гастродуоденальной зоны. Крымский терапевтический журнал. 2007; 1 (8). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rimskie-kriterii-iii-funktsionalnye-zabolevaniya-gastroduodenalnoy-zony> (дата обращения: 09.01.2022).
15. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology. 2006; 130 (5): 1377–1390.
16. Песиков Я.С. Атлас клинической аурикулотерапии. Москва: Медицина; 2000. 254.

Поступила в редакцию 23.02.2022; принята 12.04.2022.

Авторский коллектив

Хохлов Михаил Павлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: mikhokhlov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9165-6395>.

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>.

Климова Наталья Николаевна – заведующая гастроэнтерологическим отделением, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432017, г. Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; e-mail: gastro.uokb@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-8814>.

Голубцова Татьяна Сергеевна – ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ta.golubcova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-7375>.

Прибылова Светлана Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: s.pribylova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-1499>.

Керова Ирина Ринатовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: i_kerova@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-7370>.

Юдина Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: yudlena@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4803-4931>.

Образец цитирования

Хохлов М.П., Песков А.Б., Климова Н.Н., Голубцова Т.С., Прибылова С.А., Керова И.Р., Юдина Е.Е. Компьютерная электроакупунктура при синдроме раздраженного кишечника: эффективность и поиск предикторов эффективности. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 38–50. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-38-50.

COMPUTER ELECTROACUPUNCTURE FOR IRRITABLE BOWEL SYNDROME: EFFICACY AND SEARCH FOR EFFICACY PREDICTORS

M.P. Khokhlov¹, A.B. Peskov¹, N.N. Klimova², T.S. Golubtsova¹, S.A. Pribylova¹,
I.R. Kerova¹, E.E. Yudina¹

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

Non-pharmacological treatment modalities, in particular, a new technique in reflexology – computerized electroacupuncture (CEAP), allow us to increase the efficacy while treating patients with irritable bowel syndrome (IBS). Search for predictors of CEAP efficacy in IBS will optimize the choice of patients for treatment, improving the CEAP efficacy profile.

The aim of the study is to evaluate CEAP efficacy in the complex therapy of various clinical IBS forms. Materials and Methods. The study involved 80 IBS patients. Patients of the main group underwent three courses of CEAP in addition to standard pharmacological therapy, patients of the reference group received only pharmacotherapy. At the beginning and at the end of each CEAP course, the severity of pain syndrome (visual analogue scale), stool frequency, stool consistency (Bristol stool scale), and subjective state indicators (Zung Self-Rating Depression Scale, Spielberger-Khanin test) were assessed.

A retrospective analysis of the research results was carried out to search for predictors of CEAP efficacy. The impact of such parameters as patient's gender, age, disease form and severity on treatment outcome was assessed.

Results. After the first CEAP, the severity of abdominal pain in patients of the main group decreased from 6.1 mm to 3.9 mm and after the third CEAP to 3.7 mm. After three courses of CEAP, defecation frequency in IBS patients with diarrhea decreased from 4.7 to 1.9 per day, and in IBS patients with constipation increased from 0.26 to 0.77 per day. The proportion of patients with normal stool consistency increased significantly both among patients with constipation and among those with diarrhea to 47.1 and 55.6 %, respectively.

Retrospective analysis showed the best treatment results in patients with mild and moderate IBS.

Key words: computerized electroacupuncture, irritable bowel syndrome, acupuncture, reflexology.

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

References

1. Pogromov A.P., Mnatsakanyan M.G., Tashchyan O.V. Rasprostranennost' sindroma razdrazhennogo kishechnika [Prevalence of irritable bowel syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 11. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-sindroma-razdrazhennogo-kishechnika> (accessed: January 09, 2022) (in Russian).
2. Andreev D.N., Dicheva D.T. Optimizatsiya lecheniya patsientov s sindromom razdrazhennogo kishechnika: fokus na povysenie komplaientsii [Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome: Focus on increased compliance]. *Meditsinskiy sovet*. 2019; 3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-lecheniya-patsientov-s-sindromom-razdrazhennogo-kishechnika-fokus-na-povysenie-komplaientsii> (accessed: 09.01.2022) (in Russian).

3. Ruepert L. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *The Cochrane Collaboration*. 2013; 3.
4. Nelkowska D.D. Treating irritable bowel syndrome through an interdisciplinary approach. *Annals of Gastroenterology*. 2020; 1 (33): 1–8.
5. NICE guideline. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and Management of Irritable Bowel Syndrome in primary care. *Royal College of nursing*. 2008; 2 (57): 72.
6. Melekhin A.I. Kognitivno-povedencheskaya psikhoterapiya interotseptivnogo vozdeystviya pri lechenii sindroma razdrazhennogo kishechnika [Cognitive behavioral psychotherapy of interoceptive influence in the treatment of irritable bowel syndrome]. *Klinicheskaya i spetsial'naya psikhologiya*. 2020; 2 (9): 1–33 (in Russian).
7. Kuznetsov P.S., Butov M.A., Rychagova V.O. Vliyanie akupunktury na motornuyu funktsiyu tolstoy kishki u bol'nykh sindromom razdrazhennogo kishechnika [Effect of acupuncture on motility of the large intestine in patients with irritable bowel syndrome]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2012; 4: 92–97 (in Russian).
8. Go G.Y., Park H. Effects of Auricular Acupressure on Women with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Nurs*. 2020; 43 (2): E24–E34. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000332. PMID: 32251223.
9. D'Silva A., MacQueen G., Nasser Y., Taylor L.M., Vallance J.K., Raman M. Yoga as a Therapy for Irritable Bowel Syndrome. *Dig. Dis. Sci*. 2020; 65 (9): 2503–2514. DOI: 10.1007/s10620-019-05989-6.
10. Milushkina O.I., Peskov A.B., Galushina I.A. Al'gometricheskie vozmozhnosti komp'yuternoy elektroakupunktury pri khronicheskoy abdominal'noy boli [Algometric possibilities of computer electroacupuncture in chronic abdominal pain]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008; 2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/algometricheskie-vozmozhnosti-kompyuternoy-elektroakupunktury-pri-khronicheskoy-abdominalnoy-boli> (accessed: January 09, 2022) (in Russian).
11. Peskov A.B., Maevskiy E.I., O Khan Do, Khokhlov M.P. Prodolzhitel'nost' posledeystviya nekotorykh effektiv komp'yuternoy elektroakupunktury pri lechenii bronkhial'noy astmy [Duration of the computer electroacupuncture aftereffect in bronchial asthma treatment]. *Refleksoterapiya*. 2006; 2: 44–47 (in Russian).
12. Makarenko E.V. Sindrom razdrazhennogo kishechnika: dieticheskie rekomendatsii i printsipy lecheniya [Irritable bowel syndrome: Dietary advice and principles of treatment]. *Vestnik VGMU*. 2017; 6. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-razdrazhennogo-kishechnika-dieticheskie-rekomendatsii-i-printsipy-lecheniya> (accessed: January 09, 2022) (in Russian).
13. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Sovremennye aspekty vedeniya patsientov s sindromom razdrazhennogo kishechnika [Modern aspects of managing patients with irritable bowel syndrome]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; 5: 22–28. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-22-28 (in Russian).
14. Klyaritskaya I.L., Is'kova I.A. Rimskie kriterii III: funktsional'nye zaboлевaniya gastroduodenal'noy zony [Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders]. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2007; 1 (8). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rimskie-kriterii-iii-funktsionalnye-zaboлевaniya-gastroduodenalnoy-zony> (accessed: January 09, 2022) (in Russian).
15. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1377–1390.
16. Pesikov Ya.S. *Atlas klinicheskoy aurikuloterapii* [Atlas of clinical auriculotherapy]. Moscow: Meditsina; 2000. 254 (in Russian).

Received 23 February 2022; accepted 12 April 2022.

Information about the authors

Khokhlov Mikhail Pavlovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: mikhokhlov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9165-6395>.

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

Klimova Natal'ya Nikolaevna, Head of the Gastroenterology Department, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432017, Ulyanovsk, Tret'ego Internatsionala St., 7; e-mail: gastro.uokb@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-8814>.

Golubtsova Tat'yana Sergeevna, Teaching Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ta.golubcova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-7375>.

Pribylova Svetlana Alekseevna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: s.pribylova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-1499>.

Kerova Irina Rinatovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: i_kerova@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-7370>.

Yudina Elena Evgen'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: yudlena@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4803-4931>.

For citation

Khokhlov M.P., Peskov A.B., Klimova N.N., Golubtsova T.S., Pribylova S.A., Kerova I.R., Yudina E.E. Komp'yuternaya elektroakupunktura pri sindrome razdrazhennogo kishechnika: effektivnost' i poisk prediktorov effektivnosti [Computer electroacupuncture for irritable bowel syndrome: Efficacy and search for efficacy predictors]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 2: 38–50. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-38-50 (in Russian).

УДК 616-037.97

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-52-60

ЛАМОТРИДЖИН В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИЙ С СОПУТСТВУЮЩИМИ КОГНИТИВНЫМ, ЭМОЦИОНАЛЬНО-ВОЛЕВЫМ И ПОВЕДЕНЧЕСКИМ ДЕФИЦИТАМИ У ДЕВОЧЕК

Д.И. Чиж¹, Е.Н. Обедкина², Т.А. Павлова³

¹ ООО Научно-практический центр неврологии и эпилептологии «Неокортекс»,
г. Пенза, Россия;

² Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пенза, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Россия

Цель – оценка эффективности влияния ламотриджина на сопутствующие когнитивные, эмоционально-волевые и поведенческие расстройства у девочек с эпилепсией.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 17 девочек в возрасте 4–11 лет (средний возраст – 7,4 года) с эпилепсией, когнитивным и/или эмоционально-волевым и поведенческим дефицитами. Проводилась оценка исходных когнитивных, эмоционально-волевых и поведенческих нарушений.

С целью объективизации нарушений результаты описаны в процентах. Коэффициент рассчитывался путем сложения процентных показателей отдельной исследуемой функции у каждой девочки и последующего деления суммы на общее количество обследуемых. После психолого-педагогического тестирования (ППТ) все девочки были переведены на монотерапию ламотриджином с титрацией. Проведение видео-ЭЭГ-мониторирования в течение 3 ч (бодрствование и сон) проводилось через 3, 6, 12, 18 и 24 мес., а контрольное ППТ – через 6, 12, 18 и 24 мес.

Результаты. До начала приема ламотриджина у 7 (41,5 %) девочек наблюдались фокальные приступы, у 10 (58,5 %) – фокальные со вторичными билатерально-синхронными приступами. Через 3 мес. урежение приступов наблюдалось у 4 (25,5 %) девочек, а через год – у 14 (82,3 %). Общегрупповые показатели патологии восприятия и психомоторных функций составили 41 %, обучаемости и памяти – 43 %, речи – 54 %, мышления – 41 %, социального интеллекта – 73 %. Показатели эмоционально-волевых нарушений по гипервозбудимому типу составили 36 %, по заторможенному – 82 %. Показатель СДВГ равнялся 32 %, демонстративного поведения – 91 %, негативизма – 73 %, агрессии – 79 %.

На терапии ламотриджином отмечалось снижение числа судорожных приступов и выраженности сопутствующих осложнений эпилепсии. Купировался общий коэффициент негативизма и агрессии, у большинства девочек нивелировалась симптоматика СДВГ, значительно улучшился эмоционально-волевой контроль. Существенные изменения отмечались в развитии речи, мышления, обучаемости и памяти. Улучшились навыки социализации.

Выводы. Ламотриджин является эффективным противозепитическим препаратом, при этом он оказывает не только противозепитическое действие, но и способен в значительной мере корректировать когнитивные, эмоционально-волевые и поведенческие расстройства у пациентов с эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, ламотриджин, поведенческие расстройства.

Введение. Развитие когнитивного и поведенческого дефицита – одно из частых осложнений эпилепсий [1]. Развивающийся мозг наиболее уязвим для формирования сочетанных психопатологических нарушений, которые могут как предшествовать дебюту приступов, так и возникать и прогрессировать на фоне

течения заболевания [1, 2]. По данным исследования CESS, 80 % детей с эпилепсией имеют когнитивные расстройства, 21 % – аутистические, 33 % – синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [3]. Комбинацию данных синдромов на сегодняшний день объясняют действием первичного фактора забо-

левания, непосредственно судорожными приступами, интериктальной эпилептической активностью, а также побочным действием противосудорожных препаратов [4].

Нередкое сочетание эпилепсии и психопатологических расстройств зачастую приводит к полипрагмазии, может формировать нежелательные побочные реакции и ухудшать качество жизни пациентов в связи с необходимостью соблюдения графика приема различных лекарств. Это может снижать комплаенс и формировать плохой контроль над приступами и недостаточный эффект коррекции сопутствующих симптомов. Выходом из этой ситуации является подбор препаратов, способных качественно снижать количество приступов и нивелировать когнитивные и поведенческие нарушения. Таким препаратом может являться ламотриджин (ЛТД).

В основе действия ЛТД лежит блокирование вольтажзависимых натриевых каналов и торможение патологической волны возбуждения за счет подавления выброса глутамата и аспартата [5, 6], что приводит к снижению гиперактивности глутаматных CA1-нейронов гиппокампа, являющихся функциональными структурами эмоций и когнитивных функций, а также регуляторами корково-подкорковых отношений [7]. Таким образом, ЛТД не только активно купирует судорожную готовность, но и способствует профилактике когнитивных и эмоциональных расстройств [8]. Кроме того, ЛТД блокирует L-, P- и N-типы кальциевых каналов и подавляет 5-HT₃-рецептор [9], что препятствует выходу глутамата в полосатое ядро лимбической системы [10]. Этот механизм обуславливает нейропротекторное влияние и обеспечивает контроль над эмоциями [11].

ЛТД стимулирует сигма-рецепторы [12], что активирует нейрогенез, снижает тревожность, оказывает протекторное действие на память и обучаемость, уменьшает стрессовую и обсессивно-компульсивную симптоматику [13].

Также предполагается регулирующие воздействие ЛТД на ГАМК-систему [14].

Цель исследования. Оценка эффективности влияния ЛТД на сопутствующие когнитивные, эмоционально-волевые и поведенческие расстройства у девочек с эпилепсией.

Материалы и методы. С апреля 2019 г. по июнь 2021 г. под наблюдением находились 17 девочек 4–11 лет (средний возраст – 7,4 года) с эпилепсией, когнитивным и/или эмоционально-волевым и поведенческим дефицитами. У всех детей диагноз был установлен более чем за 2 года до начала исследования.

До исследования все дети находились на противосудорожной терапии: 11 девочек принимали вальпроат, 4 – топирамат, 1 – карбамазепин, 1 – левитирацетам. Стоит сказать, что ни у одного ребенка на фоне проводимой терапии не было стойкой ремиссии.

Перед исследованием все девочки прошли психолого-педагогическое тестирование (ППТ) с целью оценки исходных когнитивных, эмоционально-волевых и поведенческих нарушений. Оценивались следующие показатели:

1. Когнитивные функции: восприятие и психомоторная функция, обучаемость и память, речь, мышление, социальный интеллект.
2. Эмоционально-волевые расстройства: гипервозбудимый и заторможенный типы.
3. Поведенческие нарушения: СДВГ, демонстративное поведение, негативизм, агрессия.

Ввиду разных возрастов у детей применялись различные прикладные методики ППТ. С целью объективизации нарушений результаты были описаны в процентах. Коэффициент рассчитывался путем сложения процентных показателей отдельной исследуемой функции у каждой девочки и последующего деления на общее количество обследуемых. За 100 % принята возрастная норма показателей, за 0 % – полное невыполнение теста.

После ППТ все девочки были переведены на монотерапию препаратом ЛТД с титрацией и последующей терапевтической дозировкой 10±2,37 мг/кг (под контролем концентрации ЛТД в крови).

Проведение видео-ЭЭГ-мониторирования (ВЭЭГМ) в течение 3 ч (бодрствование и сон) проводилось через 3, 6, 12, 18 и 24 мес., а контрольное ППТ – через 6, 12, 18 и 24 мес. после начала исследования.

Результаты и обсуждение. До начала приема препарата ЛТД у 7 (41,5 %) девочек отмечались фокальные приступы, у 10 (58,5 %) – фокальные со вторичными билатерально-синхронными приступами. Частые пароксизмы

наблюдались у 3 девочек (17,7 %), средней частоты – у 6 (35,3 %), редкие – у 8 (41 %). Через 3 мес. урежение приступов наблюдалось у 4 (25,5 %) девочек, а через год – у 14 (82,3 %).

При ППТ до начала терапии препаратом ЛТД когнитивные нарушения имели все девочки (100 %), эмоционально-волевые – 14 (82,3 %), поведенческие – 11 (64,7 %).

Общегрупповые показатели патологии восприятия и психомоторных функций составили 41 %, обучаемости и памяти – 43 %, речи – 54 %, мышления – 41 %, социального интеллекта – 73 %. Показатели эмоционально-волевых нарушений по гиперактивному типу составили 36 %, по заторможенному – 82 %. Показатель СДВГ равнялся 32 %, демонстративного поведения – 91 %, негативизма – 73 %, агрессии – 79 %.

Динамика всех общегрупповых показателей в соответствии со сроками лечения представлена в табл. 1.

На терапии ламотриджином отмечалось снижение числа судорожных приступов и выраженности сопутствующих осложнений эпилепсии. Купировался общий коэффициент негативизма и агрессии, у большинства девочек нивелировалась симптоматика СДВГ, значительно улучшился эмоционально-волевой контроль. Существенные изменения отмечались в развитии речи, мышления, обучаемости и памяти. Улучшились навыки социализации.

В качестве примера динамики указанных показателей при лечении препаратом ламотриджин приводим клинический случай из данной обследуемой группы.

Таблица 1
Table 1

Общий групповой показатель когнитивных, эмоционально-волевых и поведенческих расстройств через 6, 12, 18 и 24 мес. наблюдения, %

General group index of cognitive, emotional-volitional and behavioral disorders as a percentage (6-, 12-, 18- and 24-month follow-up study), %

Оцениваемые функции Evaluated parameters	До терапии Before therapy	Временные рамки терапии препаратом ламотриджин Lamotrigine therapy			
		6 мес. 6 months	12 мес. 12 months	18 мес. 18 months	24 мес. 24 months
Когнитивные нарушения Cognitive disorders					
Восприятие и психомоторная функция Perception and psychomotor function	41	49	56	63	71
Обучаемость и память Aptitude for learing and memory	43	58	67	73	82
Речь Speech	54	64	68	71	75
Мышление Reasoning	41	46	58	64	79
Социальный интеллект Social intelligence	73	76	83	89	92
Эмоционально-волевые нарушения Emotional-volitional disorders					
По типу гипервозбудимости By hyperexcitable type	36	67	71	79	89
По типу заторможенности By inhibited type	82	90	87	92	94

Оцениваемые функции Evaluated parameters	До терапии Before therapy	Временные рамки терапии препаратом ламотриджин Lamotrigine therapy			
		6 мес. 6 months	12 мес. 12 months	18 мес. 18 months	24 мес. 24 months
Поведенческие нарушения Behavioral disorders					
СДВГ ADHD	32	74	84	85	89
Демонстративное поведение Demonstrative behavior	91	90	91	91	92
Негативизм Negativism	73	89	90	90	91
Агрессивное поведение Aggressive behavior	79	86	87	92	93

Клинический случай

Девочка С., 4 года. В возрасте полутора лет возник подъем температуры до фебрильных значений без катаральных явлений. Педиатром по месту жительства симптомы были списаны на прорезывание зубов. Через неделю родители повторно обратились за медицинской помощью. На приеме у врача возник первый генерализованный приступ с последующим угнетением сознания. Девочка была помещена в реанимацию на ИВЛ на 32 дня. По данным МРТ – картина геморрагического инсульта в правой височной доле. Выставлен диагноз – васкулит. Люмбальной пункции и специфической терапии не проводилось. После выписки у девочки развились ежедневные многократные клонические подергивания левых конечностей, левой половины лица. Девочка перестала реагировать на окружающих, утратила приобретенные ранее навыки речи, возникла клиника полевое поведения. Выписана с противосудорожной терапией (ПЭТ) – вальпроевая кислота 150 мг 2 раза в день, без существенного эффекта.

В дальнейшем проводились попытки подбора ПЭТ: топирамат, вигабатрин – без клинического и электроэнцефалографического эф-

фекта, леветирацетам – аггравация джексоновского марша; клонозепам, зонегран – угнетение сознания на минимальных дозах. Пациентка периодически госпитализировалась для проведения курсов сосудистой и ноотропной терапии.

Под наблюдение авторов девочка попала в августе 2019 г. в возрасте 2,5 года. Неврологический статус на момент первичного обращения: черепно-мозговые нервы без особенностей, сухожильные и периостальные рефлексy с верхних и нижних конечностей D<S. Левосторонний легкий гемипарез. Ходит самостоятельно. Присутствуют стереотипии – раскачивание стоя на ногах. Функции тазовых органов не контролирует. Высшие психические функции: продуктивный контакт затруднен, обращенную речь понимает частично, экспрессивной речи нет, присутствуют вокализации, проявляет агрессию, инструкции не выполняет, при малейшем недовольстве кричит.

Проведено ВЭЭГМ (02.10.2019). Выявлена билатеральная эпилептическая активность в височных отделах со склонностью к статусному течению без существенных различий в бодрствовании и во сне (рис. 1).

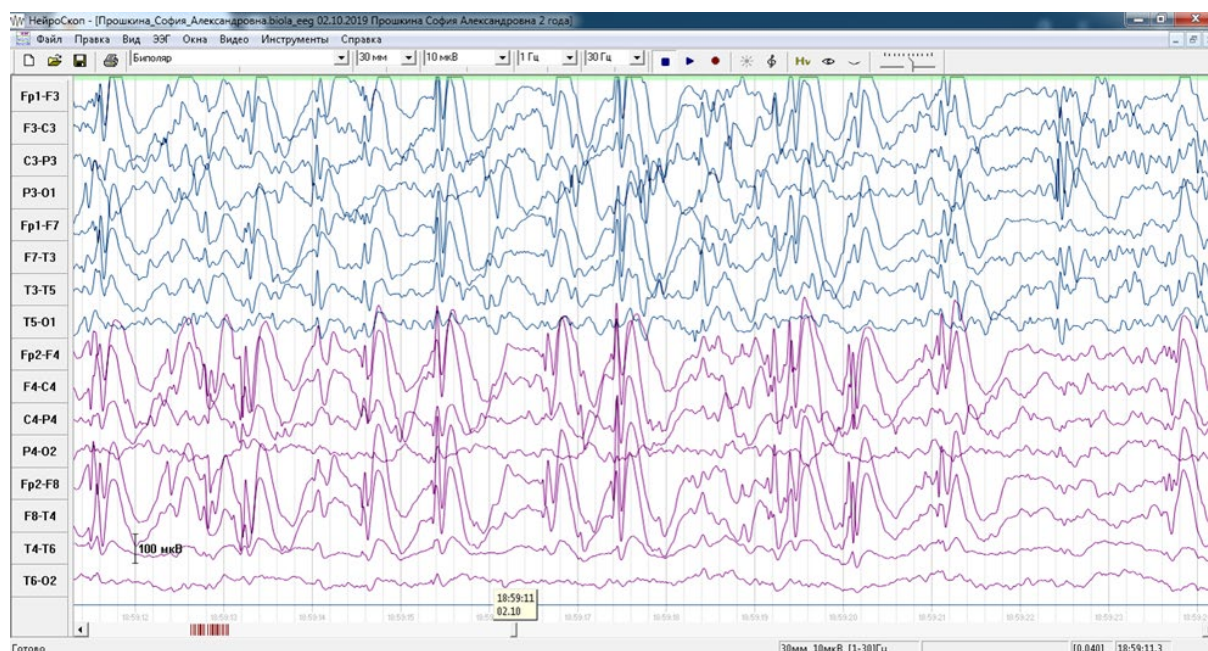


Рис. 1. Билатеральная пик- и полипик-волновая эпилептическая активность до 300 мкВ в височных отделах с высоким индексом представленности (до 90 %)

Fig. 1. Bilateral peak and poly-peak wave epileptic activity up to 300 mkV in the temporal regions with a high representation index (up to 90 %)

Лабораторно у пациентки был исключен васкулит, и девочка была повторно направлена на МРТ головного мозга в Москву. По

данным МРТ выявлена МР-картина двустороннего герпетического поражения височных долей (рис. 2).

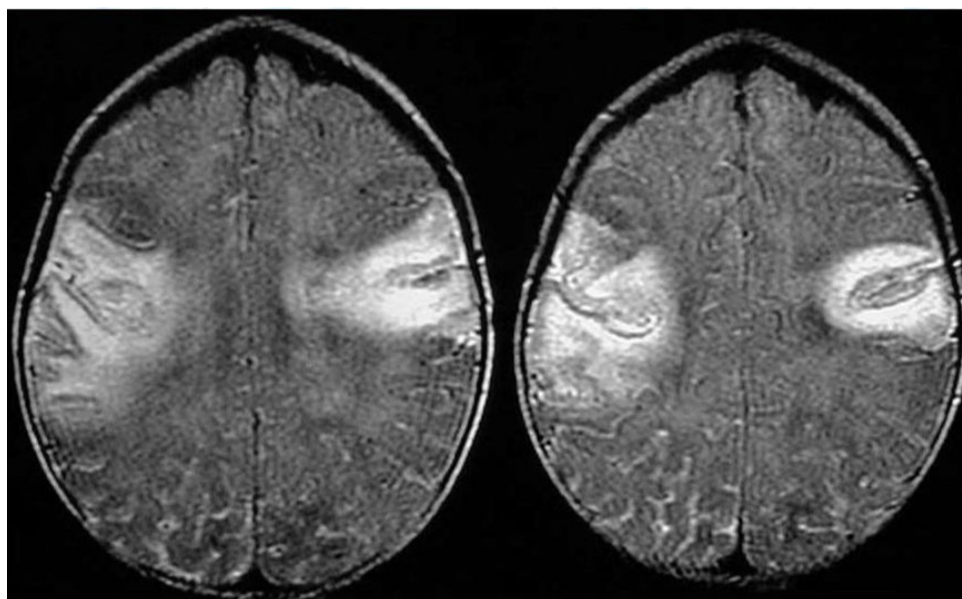


Рис. 2. МР-картина двустороннего герпетического поражения височных долей

Fig. 2. X-ray of a bilateral herpetic lesion of the temporal lobes

После проведенных обследований пациентке был выставлен диагноз «симптоматическая эпилепсия с фокальными приступами по типу джексоновского марша в левых конечностях со склонностью к вторичной билатеральной синхронизации; атипичный аутизм с выраженным когнитивным дефицитом; последствие перенесенного герпетического энцефалита». В терапию введен ламотриджин с титрацией дозы в течение 8 нед. с шагом в 25 мг

в 2 нед. При достижении дозы 75 мг/сут уменьшилось количество судорожных приступов, а при дозе 100 мг/сут (7 мг/кг) приступы купировались и, со слов мамы, улучшилось поведение ребенка.

На контрольном ВЭЭГМ от 07.02.2020 отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества и снижения амплитуды эпилептических паттернов (рис. 3).



Рис. 3. Билатеральная эпилептическая пик-волновая активность до 150 мкВ с индексом представленности до 35–40 %. Состояние с существенной положительной динамикой в сравнении с предыдущим ВЭЭГМ

Fig. 3. Bilateral epileptic peak-wave activity up to 150 mkV with a representation index up to 35–40 %. Significant positive dynamics in comparison with the previous video-EEG monitoring

К марту 2020 г. пациентка стала контактна, начала обращаться с просьбами (жестами или «на своем» языке), стала лучше понимать обращенную речь, купировалась агрессия.

В июне 2021 г. при проведении контрольного ВЭЭГМ представленность зарегистрированной патологической активности составила не более 5 % (рис. 4).

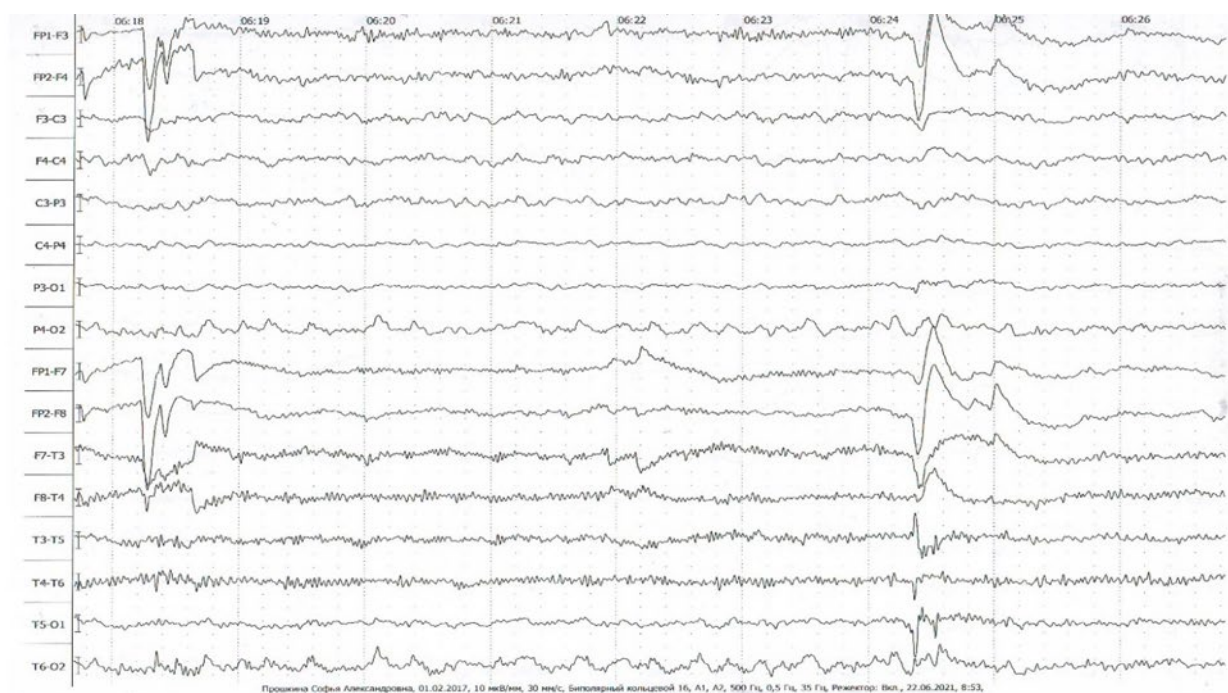


Рис. 4. Контрольное ВЭЭГМ на заключительном этапе исследования

Fig. 4. Control video-EEG monitoring at the final study phase

В настоящее время ребенок находится на монотерапии препаратом ламотриджин в дозе 100 мг/сут. За последние 6 мес. был однократный фокальный эпилептический приступ без генерализации на фоне эмоционального напряжения. Неврологический статус на июль 2021 г.: черепно-мозговые нервы без особенностей, сухожильные и периостальные рефлексy с верхних и нижних конечностей D<S. Левосторонний легкий гемипарез. Стереотипии купированы. Функции тазовых органов контролирует. Высшие психические функции: контакту доступна, выполняет простые инструкции, обращенную речь понимает, экспрессивная речь до 20 слов, поет песни в виде звукоподражания, танцует, идет на контакт с детьми, появилась простая сюжетная игра. Продуктивно занимается с дефектологом и логопедом.

Представленный случай демонстрирует эффективность терапии височной эпилепсии препаратом ламотриджин, причем не только улучшение электроэнцефалографических и клинических показателей эпилепсии, но и

коррекцию когнитивных и поведенческих нарушений.

Выводы:

1. Ламотриджин является эффективным противосудорожным препаратом для монотерапии как фокальных эпилептических приступов, так и приступов с вторичной билатерализацией.

2. Ламотриджин не только оказывает противосудорожное действие, но и способен в значительной мере корректировать когнитивные, эмоционально-волевые и поведенческие расстройства у пациентов с эпилепсией.

3. При последовательной титрации препарат ламотриджин обладает хорошей переносимостью, и при дальнейшей длительной терапии у девочек не выявляются нежелательные побочные явления.

4. Ламотриджин может быть предложен в качестве препарата выбора в лечении эпилепсии у девочек с сопутствующими когнитивными, эмоциональными и поведенческими нарушениями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Мухин К.Ю., Пылаева А.О. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев). Русский журнал детской неврологии. 2017; 12 (3).
2. Braun K.P. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. Curr. Opin. Neurol. 2017; 30 (2): 140–147.
3. Reilly C., Atkinson P., Krishna B.D. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. Pediatrics. 2014; 133 (6): 1586–1593.
4. Ijff D.M., Aldenkamp A. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. Handb. Clin. Neurol. 2013; 111: 707–718.
5. Литовченко Т.А., Сухановская О.Ю., Корнев С.М. Особенности применения ламотриджина в современном лечении эпилепсии. Международный неврологический журнал. 2020; 16 (1).
6. Geddes J.R., Gardiner A., Rendell J. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2×2 factorial randomised trial. Lancet Psychiatry. 2016; 3 (1): 31–39.
7. Martin R. Cognitive effects of topiramate, gabapentin and lamotrigine in healthy young adults. Neurology. 1999; 52: 321–327.
8. Hirschfeld R., Calabrese J.R., Weissman M.M. Screening for bipolar disorder in the community. J. Clin. Psychiatr. 2003; 64: 53–59.
9. Prescribing Information for LAMICTAL (lamotrigine). FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022251,020764s029,020241s036lbl.pdf.
10. Thomas S.P., Nandhra H.S., Jayaraman A. Systematic review of lamotrigine augmentation of treatment resistant unipolar depression (TRD). Journal of Mental Health. 2010; 19 (2): 168–175.
11. Ketter T.A., Manji H.K., Post R.M. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2003; 23 (5): 484–495.
12. Lees G., Leach M.J. Studies on the mechanism of action of the novel anticonvulsant lamotrigine (Lamictal) using primary neurological cultures from rat cortex. Brain Research. 1993; 612 (1–2): 190–199.
13. Медведев В.Э. Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4 (2): 105–107.
14. Braga M.F., Aroniadou-Anderjaska V., Post R.M., Li H. Lamotrigine reduces spontaneous and evoked GABA_A receptor-mediated synaptic transmission in the basolateral amygdala: implications for its effects in seizure and affective disorders. Neuropharmacology. 2002; 42 (4): 522–529.

Поступила в редакцию 25.01.2022; принята 22.03.2022.

Авторский коллектив

Чиж Дарья Ивановна – детский невролог, эпилептолог, ООО Научно-практический центр неврологии и эпилептологии «Неокортекс». 440026, Россия, г. Пенза, ул. 3-й проезд Рахманинова, 3; e-mail: npc-neocortex@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-4426>.

Обедкина Елена Николаевна – ординатор-невролог 1-го года обучения, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 440026, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А; e-mail: obedkinalena@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3429-2999>.

Павлова Татьяна Анатольевна – ординатор-невролог 2-го года обучения, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: pavlovat16@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-1504>.

Образец цитирования

Чиж Д.И., Обедкина Е.Н., Павлова Т.А. Ламотриджин в лечении эпилепсий с сопутствующим когнитивным, эмоционально-волевым и поведенческим дефицитами у девочек. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 51–60. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-52-60.

LAMOTRIGINE FOR THE TREATMENT OF EPILEPSY WITH CONCOMITANT COGNITIVE, EMOTIONAL-VOLITIONAL AND BEHAVIORAL DISORDERS IN GIRLS

D.I. Chizh¹, E.N. Obedkina², T.A. Pavlova³

¹Scientific and Practical Center of Neurology and Epileptology "Neocortex", Penza, Russia;

²Penza Institute for Further Training of Physicians, Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia;

³Penza State University, Penza, Russia

The aim of the study is to evaluate lamotrigine efficacy on concomitant cognitive, emotional-volitional and behavioral disorders in girls with epilepsy.

Materials and Methods. The study enrolled 17 girls aged 4–11 (mean age 7.4) with epilepsy, cognitive and/or emotional-volitional and behavioral deficits. The authors examined initial cognitive, emotional-volitional and behavioral impairments.

To objectify the impairments, the results are expressed as percentage. The coefficient was calculated by summarizing the percentages of a particular function for each girl and then dividing the sum by the total number of subjects. After psychological and pedagogical testing, all girls underwent titrated lamotrigine monotherapy. Three-hour video-EEG monitoring (wakefulness and sleep) was carried out after 3, 6, 12, 18 and 24 months, and control Psychological and pedagogical testing – after 6, 12, 18 and 24 months.

Results. Before lamotrigine therapy 7 girls (41.5 %) demonstrated focal seizures, 10 girls (58.5 %) had focal seizures with secondary bilateral synchronization. After 3 months, the number of seizures decreased in 4 girls (25.5 %), and a year later – in 14 girls (82.3 %). The group-wide indicators of perception and psychomotor pathologies were 41 %, aptitude for learning and memory – 43 %, speech – 54 %, reasoning – 41 %, social intelligence – 73 %. The indicators of emotional-volitional disorders by the hyperexcitable type were 36 %, by the inhibited type – 82 %. The indicator of ADHD was 32 %, demonstrative behavior – 91 %, negativism – 73 %, aggression – 79 %.

There was a decrease in the number of seizures and the severity of concomitant complications of epilepsy in patients with lamotrigine therapy. The overall level of negativism and aggression improved, ADHD symptoms decreased in most girls, emotional-volitional control improved significantly. Significant positive changes were noted in speech, reasoning, aptitude for learning and memory. Socialization skills also improved.

Conclusion. Lamotrigine is an effective antiepileptic drug. It has an antiepileptic effect, and is able to correct cognitive, emotional-volitional and behavioral disorders in patients with epilepsy.

Key words: epilepsy, lamotrigine, behavioral disorders.

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

References

1. Mukhin K.Yu., Pylaeva A.O. Formirovanie kognitivnykh i psikhicheskikh narusheniy pri epilepsii: rol' razlichnykh faktorov, svyazannykh s zabolevaniem i lecheniem (obzor literatury i opisaniya klinicheskikh sluchaev) [Formation of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors associated with disease and treatment (literature review and case reports)]. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii*. 2017; 12 (3) (in Russian).
2. Braun K.P. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 2017; 30 (2): 140–147.
3. Reilly C., Atkinson P., Krishna B.D. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics*. 2014; 133 (6): 1586–1593.
4. Ijff D.M., Aldenkamp A. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 111: 707–718.
5. Litovchenko T.A., Sukhanovskaya O.Yu., Korenev S.M. Osobennosti primeneniya lamotridzhina v sovremennom lechenii epilepsii [Features of lamotrigine use in the modern treatment of epilepsy]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2020; 16 (1) (in Russian).
6. Geddes J.R., Gardiner A., Rendell J. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2×2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3 (1): 31–39.

7. Martin R. Cognitive effects of topiramate, gabapentin and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*. 1999; 52: 321–327.
8. Hirschfeld R., Calabrese J.R., Weissman M.M. Screening for bipolar disorder in the community. *J. Clin. Psychiat.* 2003; 64: 53–59.
9. *Prescribing Information for LAMICTAL (lamotrigine)*. FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022251,020764s029,020241s036lbl.pdf.
10. Thomas S.P., Nandhra H.S., Jayaraman A. Systematic review of lamotrigine augmentation of treatment resistant unipolar depression (TRD). *Journal of Mental Health*. 2010; 19 (2): 168–175.
11. Ketter T.A., Manji H.K., Post R.M. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2003; 23 (5): 484–495.
12. Lees G., Leach M.J. Studies on the mechanism of action of the novel anticonvulsant lamotrigine (Lamictal) using primary neurological cultures from rat cortex. *Brain Research*. 1993; 612 (1–2): 190–199.
13. Medvedev V.E. Sigma-retseptory: rol' v lechenii affektivnykh rasstroystv [Sigma receptors: Treatment of affective disorders]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012; 4 (2): 105–107 (in Russian).
14. Braga M.F., Aroniadou-Anderjaska V., Post R.M., Li H. Lamotrigine reduces spontaneous and evoked GABAA receptor-mediated synaptic transmission in the basolateral amygdala: implications for its effects in seizure and affective disorders. *Neuropharmacology*. 2002; 42 (4): 522–529.

Received 25 January 2022; accepted 22 March 2022.

Information about the authors

Chizh Dar'ya Ivanovna, Pediatric Neurologist, Epileptologist, Scientific and Practical Center of Neurology and Epileptology “Neocortex”. 440026, Russia, Penza, 3-y proezd Rakhmaninova, 3; e-mail: npc-neocortex@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-4426>.

Obedkina Elena Nikolaevna, 1st-year Resident Neurologist, Penza Institute for Further Training of Physicians, Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation. 440026, Russia, Penza, Stasov St., 8A; e-mail: obedkinalena@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3429-2999>.

Pavlova Tat'yana Anatol'evna, 2nd-year Resident Neurologist, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: pavlovat16@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-1504>.

For citation

Chizh D.I., Obedkina E.N., Pavlova T.A. Lamotridzhin v lechenii epilepsiy s soputstvuyushchim kognitivnym, emotsional'no-volevym i povedencheskim defitsitami u devochek [Lamotrigine for the treatment of epilepsy with concomitant cognitive, emotional-volitional and behavioral disorders in girls]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 2: 51–60. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-52-60 (in Russian).

УДК 616.833.1-001-089

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-61-69

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ ГЕМАТОМ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ХАРАКТЕРА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

А.И. Мидленко¹, М.И. Шигапов^{1, 2}, А.В. Салин^{1, 2}, С.Ю. Рябов³, М.С. Соколов²

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

² ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи им. Е.М. Чучалова», г. Ульяновск, Россия;

³ ГУЗ «Городская клиническая больница святого апостола Андрея Первозванного», г. Ульяновск, Россия

Данная работа посвящена одному из актуальных вопросов нейрохирургии – черепно-мозговому травматизму, в частности внутричерепным гематомам. Своевременная диагностика травматических внутричерепных гематом и выбор верной тактики лечения являются одними из основных факторов, ведущих к выздоровлению пациента.

Цель исследования – провести анализ внутричерепных гематом и характера их изменений в динамике при нейровизуализации структур головного мозга; оценить эффективность проведения КТ и МРТ головного мозга в условиях стационара.

Материалы и методы. Произведен анализ 2255 медицинских карт больных, прошедших лечение в нейрохирургических отделениях ГУЗ УОКЦСВМП и ГУЗ ЦГКБ, 61 акта судебно-медицинских вскрытий и 373 протоколов операций, проведенных в 2015 г.

Результаты. Из 2255 пациентов внутричерепные гематомы были диагностированы у 198 (8,7 %) чел. По временному фактору эти гематомы были распределены следующим образом: острые – 150 (75,8 %); подострые – 35 (17,7 %); хронические – 8 (4,0 %). В 5 (2,5 %) случаях выявлены отсутствующие в существующей классификации и, следовательно, не изученные в достаточной степени гематомы. С учетом нарастания их объема в динамическом наблюдении данные гематомы были названы «прогрессирующими».

Выводы. Особенность течения «прогрессирующих» внутричерепных гематом обуславливает необходимость проявления клинической настороженности. В связи с этим данная патология требует более подробного исследования с целью создания системы клинко-нейровизуализационного мониторинга и выработки рекомендаций по лечению пациентов.

Ключевые слова: травматические внутричерепные гематомы, прогрессирующие внутричерепные гематомы, внутричерепные гематомы малого объема, черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга.

Введение. В настоящее время, в период технологического прогресса, частота развития черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у населения значительно возросла. Ежегодно в России ЧМТ получают 700 тыс. чел., из них до 50 тыс. чел. погибают и около 50 тыс. становятся инвалидами [1].

Лечебная тактика при травматических внутричерепных гематомах длительное время была одинаковой: установление наличия гематомы с признаками компрессии вещества головного мозга, а также наличия неврологической симптоматики служило основанием для хирургического удаления таких сгустков крови.

В последние годы в связи с уточнением патогенетических механизмов образования травматических внутричерепных гематом (ВЧГ) головного мозга, изучением их клиники и диагностики, а также развитием анестезиологии и реаниматологии, совершенствованием способов терапии удалось значительно улучшить результаты лечения данной категории пострадавших [2]. Использование в диагностике компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило уточнить истинную частоту травматических ВЧГ, их локализацию и объем [3]. В связи с этим открылись новые возможности

по снижению летальности и инвалидизации нейротравматологических больных, побуждающие к дальнейшим научным поискам решения этой многогранной проблемы.

На основании морфологических исследований после аутопсий было определено время формирования ВЧГ. Свертывание сгустка начинается через 1–2 ч после травмы и завершается ко вторым-третьим суткам [4]. Именно эти сроки – от 3 ч до 3 сут – определяют острую гематому. Подострую гематому характеризует образование мембраны, внутренний слой которой начинает формироваться с 13-го по 17-й день, а к концу 18–26-го дня гематома становится полностью окруженной толстым наружным слоем мембраны и тонким внутренним. В связи с этим приняты сроки подострой и хронической гематом. Подострой гематомой считается гематома в сроки от 3 сут до 3 нед. Хроническая гематома характеризуется наличием капсулы, ее определяют сроки формирования свыше 3 нед. [5, 6]. Кроме того, в 0,3–8,7 % случаев всех ЧМТ встречаются поздние или отсроченные кровоизлияния, которые могут появляться через несколько часов, дней или месяцев после травмы.

Выделяют несколько причин формирования отсроченных гематом: первичный надрыв сосудистой стенки; тромбоцитопения; диссеминированное внутрисосудистое свертывание, обусловленное ЧМТ; алкогольная интоксикация [7]. В течение первых 3 ч после тяжелых ЧМТ в 22 % случаев симптомов нарастающих гематом не наблюдается [8]. Таким образом, небольшие по объему очаги или даже невидимые при первичной КТ повреждения мозга могут прогрессировать и достигать «хирургических» объемов за несколько часов с лавинообразным клиническим ухудшением [9].

Цель исследования. Провести анализ диагностированных внутричерепных гематом и характера их изменений в динамике при нейровизуализации структур головного мозга, а также оценить эффективность проведения КТ-и МРТ-мониторинга головного мозга в условиях стационара.

Материалы и методы. Исследование проведено в условиях нейрохирургических отделений ГУЗ УОКЦСВМП и ГУЗ ЦГКБ г. Ульяновска, в которых оказывается экстренная и

плановая помощь по профилю «нейрохирургия» (коечный фонд – 60 и 30 койко-мест соответственно). Произведен анализ 2255 медицинских карт больных, прошедших лечение в данных нейрохирургических отделениях, 61 акта судебно-медицинских вскрытий и 373 протоколов оперативных вмешательств, проведенных в 2015 г.

Проведено наблюдение за пациентами, отобранными по принципу механического отбора по заранее определенному признаку – увеличение внутричерепных гематом по истечении времени. В выборку не были включены пациенты с наличием геморрагических очагов пропитывания.

Всем пациентам формировался диагноз на основании классификации ЧМТ [10], а также клинико-компьютерно-томографической классификации ушибов головного мозга [11]. В соответствии со стандартами оказания медицинской помощи пациентам с ЧМТ проводились КТ головного мозга и костей черепа, неврологический осмотр с оценкой уровня сознания на основании шкалы ком Глазго (Грэхэмом Тиздейлом, Б.Дж. Дженнетт, 1974), а также классификации нарушения уровня сознания (А.Н. Коновалов, Т.А. Доброхотова, 1998).

В ГУЗ УОКЦСВМП нейровизуализация проводилась на аппарате КТ GeneralElectric (64-срезовый аппарат), в ГУЗ ЦГКБ – на аппарате КТ Toshiba (32-срезовый аппарат).

Результаты. Из 2255 пациентов внутричерепные гематомы диагностированы у 198 (8,7 %) чел.: 43 (21,8 %) женщин (средний возраст – 68,5 года) и 155 (78,2 %) мужчин (средний возраст – 52 года).

По временному фактору внутричерепные гематомы распределились следующим образом: острые – 150 (75,8 %); подострые – 35 (17,7 %); хронические – 8 (4,0 %). В 5 (2,5 %) случаях были впервые зафиксированы отсутствующие в существующей классификации гематомы. Их характеризовали следующие признаки: объем первичных ВЧГ травматического генеза составлял по данным КТ менее 50 см³. В динамике на фоне ухудшения состояния больных и нарушения сознания пациентам в сроки от 10 ч до 2 сут была выполнена повторная КТ головного мозга, которая вы-

явила увеличение объема ВЧГ от 50 до 140 мл, что явилось показанием для проведения экстренного оперативного лечения. С учетом нарастания объема гематом в динамическом наблюдении они были названы «прогрессирующими».

Из диагностированных 198 гематом субдуральные гематомы (СДГ) составили 112 (56,6 %), внутримозговые (ВМГ) – 26 (13,1 %), эпидуральные (ЭДГ) – 21 (10,6 %), смешанные – 39 (19,7 %).

В зависимости от уровня сознания пациенты с ВЧГ расположились по шкале ком Глазго (ШКГ) следующим образом: ШКГ 15–14 баллов – 103 пациента, ШКГ 13–11 баллов – 83 пациента, ШКГ 10–7 баллов – 23 пациента, ШКГ 6–3 балла – 21 пациент.

В 60 (52,2 %) случаях было проведено оперативное лечение пациентов с ВЧГ.

Общая летальность при ЧМТ составила 2,26 %, а при наличии внутричерепных гематом – 25,7 %. Досуточная послеоперационная летальность составила 9 (20,9 %) случаев. С сочетанной травмой умерло 6 (13,9 %) чел. Среднее время с момента поступления до смерти составило 4,5 сут. Средний койко-день – 11,6.

Ведущим методом оперативного лечения острых и подострых внутричерепных гематом являлась декомпрессивная трепанация черепа.

Показания к оперативному лечению основывались на клинических рекомендациях лечения пациентов с тяжелой ЧМТ, утвержденных Минздравом России в 2014 г. [12]. Было зафиксировано 8 (15,1 %) негнойных послеоперационных осложнений в виде рецидивов гематом. Гнойных осложнений за весь период анализа не отмечено.

Случай 1. Пациент К., 43 года. Доставлен в приемное отделение ГУЗ ЦГКБ 25.09.2017 бригадой СМП с жалобами на головную боль, головокружение, потерю сознания, боль в местах ушибов. Сбор анамнеза и жалоб затруднен. Анамнез: со слов очевидцев, 25.09.2017 пациент упал на улице во время судорожного приступа, ударился головой. Нейростатус: сознание на уровне умеренного оглушения (ШКГ 14 баллов). Критика несколько снижена. Зрачки D=S, фотореакция сохранена. Нистагм горизонтальный мелкокоразмашистый. Сухожильные рефлексы D=S, средние. Двигательных и чувствительных нарушений не выявлено. Патологические рефлексы, менингеальные знаки не определяются. Локальный статус: кровоподтек, ссадина в лобной области. Описание КТ (рис. 1): внутримозговая гематома лобной доли слева объемом до 9,0 см³. Пластинчатая СДГ левой гемисферы объемом 6,3 см³.

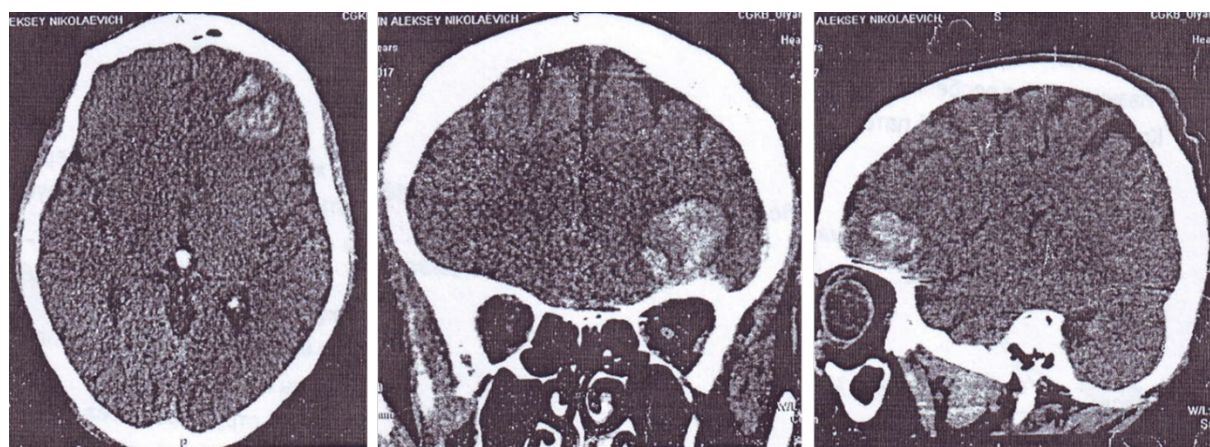


Рис. 1. КТ головы от 25.09.2017

Fig. 1. Head computer tomography, September 25, 2017

26.09.2017 в 10:15 состояние пациента резко ухудшилось. При осмотре жалобы не предъявляет. Нейростатус: сознание на уровне

сопора (ШКГ 9 баллов). Зрачки D<S, фотореакция сохранена. Сухожильные рефлексы D=S, снижены. Патологические рефлексы, ме-

нингеальные знаки не выявлены. Заключение КТ (рис. 2): внутримозговая гематома лобной доли слева объемом до 70 см³ с наличием перифокальной зоны отека. Очаги ушибов височной доли малого объема. Срединные структуры смещены вправо на 6 мм. Пластинчатая СДГ слева объемом 5,1 см³. Субарахноидальное кровоизлияние. Внутривентрикулярное кровоизлияние. Водопровод мозга проходим.

По экстренным показаниям была выполнена декомпрессивная трепанация черепа, удалена ВМГ.

Заключение КТ (рис. 3): остаточная внутримозговая гематома лобной доли слева малого объема с наличием перифокальной зоны отека. Очаги ушибов височной доли малого объема. Срединные структуры смещены вправо на 2 мм. Пластинчатая СДГ слева малого объема. Субарахноидальное кровоизлияние.

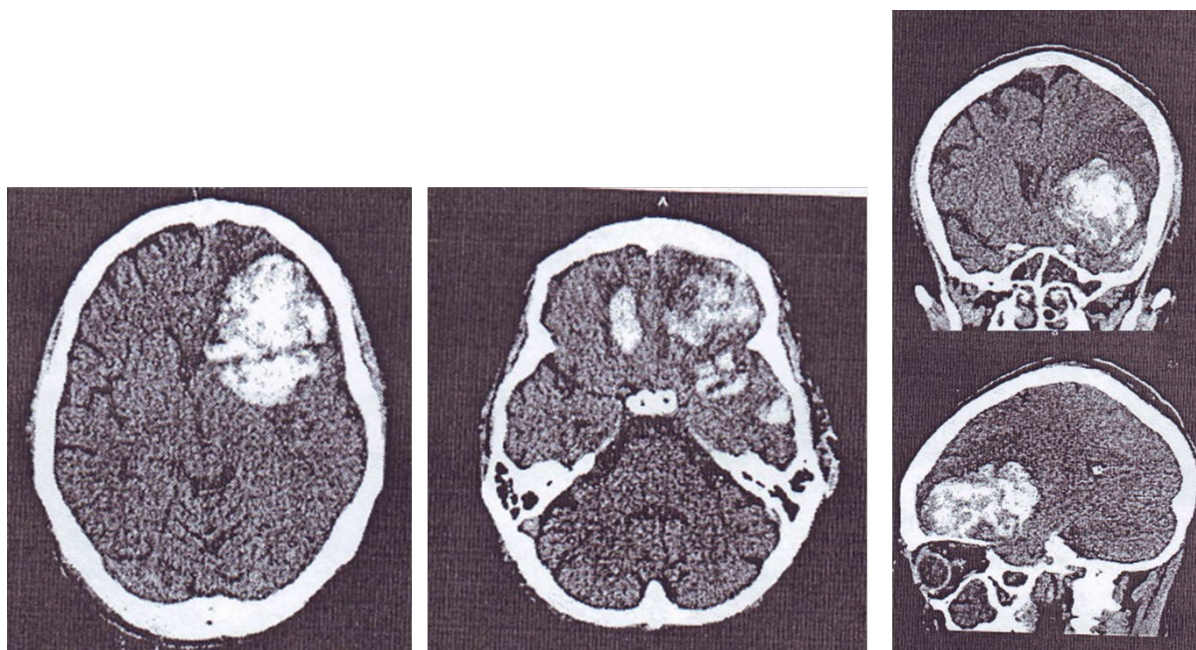


Рис. 2. КТ головы от 26.09.2017

Fig. 2. Head computer tomography, September 26, 2017

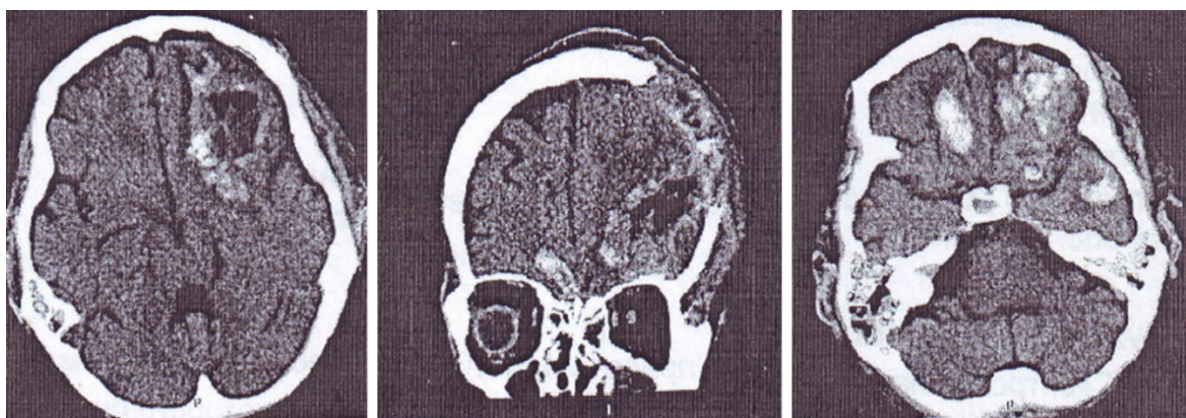


Рис. 3. КТ головы от 30.09.2017 (состояние после операции)

Fig. 3. Head computer tomography, September 30, 2017 (after surgery)

Послеоперационный период – без осложнений. Пациент был выписан на 13-е сут после

операции, неврологическая симптоматика регрессировала.

Случай 2. Пациент Ш., 63 года. Доставлен в приемное отделение ГУЗ УОКЦСВМП 23.10.2019 в 14:06 бригадой СМП с жалобами на головную боль, головокружение, однократную рвоту после травмы, боль в области ушиба. Анамнез: со слов пациента, упал на улице 23.10.2019 около 12:00. Нейростатус: сознание на уровне ясного, ориентирован (ШКГ 15 баллов). Зрачки D=S, фотореакция сохранена. Нистагм горизонтальный. Сухожильные рефлексы D=S, средние. Двигательных и

чувствительных нарушений не выявлено. Патологические рефлексы, менингеальные знаки не выявлены. Локальный статус: подпапневротическая гематома теменно-затылочной области слева. Описание КТ (рис. 4): линейный перелом левой теменной кости с распространением линии перелома на лобную кость и крыло клиновидной кости слева. Пластинчатая ЭДГ левой височной области объемом 3,5 см³. Субарахноидальное кровоизлияние по бороздам левой лобной и височной долей.

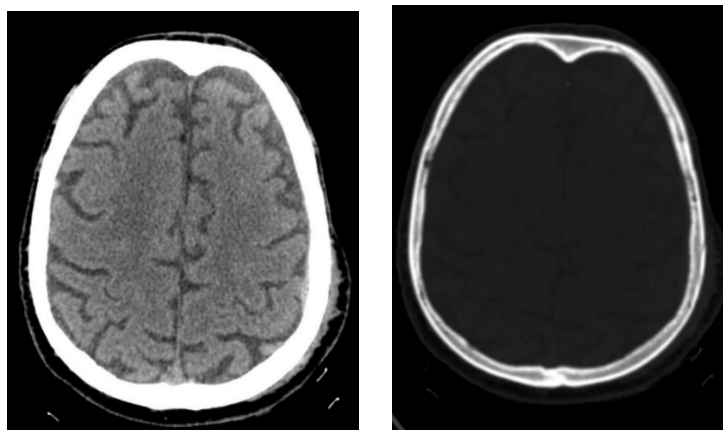


Рис. 4. КТ головы от 23.10.2019

Fig. 4. Head computer tomography, October 23, 2019

24.10.2019 в 13:15 состояние пациента несколько ухудшилось. При осмотре жалобы на интенсивную головную боль, постоянную тошноту. Нейростатус: сознание на уровне умеренного оглушения (ШКГ 14 баллов). Зрачки D=S, фотореакция сохранена. Сглаженность правой носогубной складки. Сухожильные рефлексы D=S, снижены. Двигатель-

ных и чувствительных нарушений не выявлено. Ригидность мышц затылка на 4 поперечных пальца. Заключение КТ (рис. 5): отрицательная динамика по сравнению с исследованием от 23.10.2019 (ЭДГ слева объемом 96 см³). ВМГ левой височной доли. Отек головного мозга. Субарахноидальное кровоизлияние.

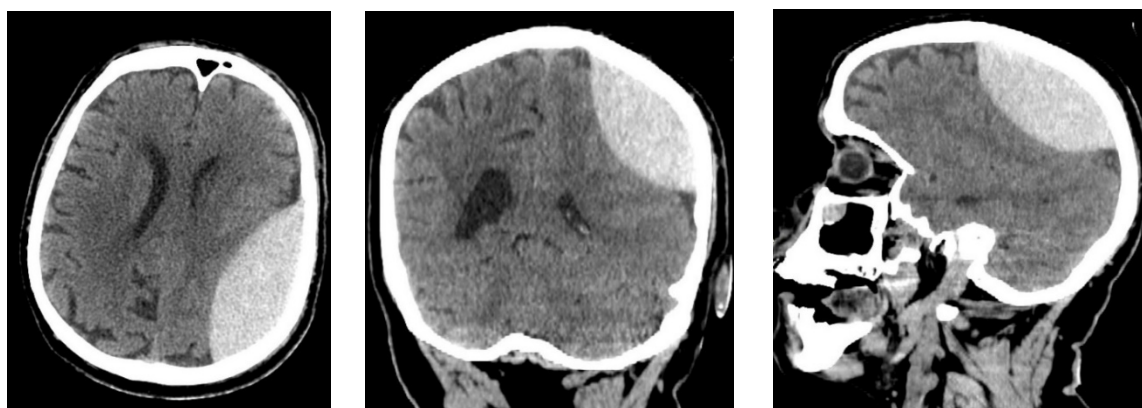


Рис. 5. КТ головы от 24.10.2019

Fig. 5. Head computer tomography, October 24, 2019

Принято решение об оперативном лечении в экстренном порядке. 24.10.2019 выполнена резекционная трепанация черепа в левой теменно-затылочной области, удаление ЭДГ левой гемисферы.

25.10.2019 выполнена контрольная КТ головного мозга (рис. 6). Состояние после оперативного лечения: отек головного мозга; ВМГ левой височной доли малого объема; субарахноидальное кровоизлияние.



Рис. 6. КТ головы от 25.10.2019

Fig. 6. Head computer tomography, October 25, 2019

Послеоперационный период – без осложнений. Пациент был выписан на 15-е сут после операции, неврологическая симптоматика частично регрессировала, сохранялась легкая асимметрия лица в виде сглаженности правой носогубной складки.

Обсуждение. По литературным данным [1], эпидемиология внутричерепных гематом неоднозначна и складывается следующим образом.

Частота ЭДГ среди госпитализированных пострадавших с ЧМТ колеблется в широких пределах – от 0,54 до 9 %. Удельный вес ЭДГ в структуре ЧМТ в среднем не превышает 1,5–2 %. На изолированные ЭДГ приходится до 1/4 всех случаев компримирующих мозг внутричерепных кровоизлияний.

СДГ встречаются чаще, составляя около 2/5 общего количества случаев компримирующих мозг кровоизлияний. Среди пострадавших с ЧМТ острая СДГ составляет 1–5 %, достигая 9–22 % при тяжелой ЧМТ.

ВМГ в структуре черепно-мозговой травмы составляют 1,1–13 %, а среди травматических внутричерепных гематом – 9,5–31 %. При тяжелой ЧМТ с угнетением сознания у больных ниже 8 баллов по шкале комы Глазго ВМГ встречается в 10,5–23 % наблюдений. ВМГ среди погибших вследствие ЧМТ достигает 35 % случаев.

У пациентов с ШКГ ≥ 8 баллов частота отсроченных травматических внутримозговых кровоизлияний составляет около 10 %, отсроченных ЭДГ – 9–10 %, послеоперационных СДГ – 0,5 %. В некоторых случаях внезапное ухудшение состояния пострадавших может происходить на фоне хорошего самочувствия [13].

Внутричерепные гематомы травматического генеза у пострадавших с ЧМТ, по нашим данным, встречаются в 8,7 % случаев, в то время как по данным других авторов данный показатель достигает 16 % [14].

По нашим данным, у 2,5 % пациентов с ВЧГ наблюдается прогрессирование объема гематомы в динамике, хотя в литературе имеются сведения о прогрессировании внутричерепной гематомы и ее формировании при первично нормальных данных КТ в 4,6 % от всех случаев ЧМТ [15].

В научной литературе данных о распространенности, встречаемости и принципах диагностики «прогрессирующих» внутричерепных гематом крайне мало, в т.ч. отсутствуют рентгенологическое описание данной патологии и комментарии к нему.

Выводы:

1. Особенность течения «прогрессирующих» гематом обуславливает необходимость проведения клинко-рентгенологического мониторинга при гематомах малого объема.

2. «Прогрессирующие» внутричерепные гематомы требуют определенной клинической настороженности при оказании помощи пострадавшим с данной патологией.

3. В связи с малой изученностью проблема «прогрессирующих» внутричерепных гематом требует более подробного исследования с целью создания системы клинко-нейровизуализационного мониторинга и разработки рекомендаций по лечению пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Лихтерман Л.Б.* Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение. Москва; 2014. 15.
2. *Зотов Ю.В., Касумов Р.Д., Исмаил Тауфик.* Очаги разможжения головного мозга. Санкт-Петербург; 1996. 252.
3. *Зотов Ю.В., Щедренко В.В.* Хирургия травматических внутричерепных гематом и очагов разможжения головного мозга. Санкт-Петербург; 1984.
4. *Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А.* Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Москва: Антидор; 2001.
5. *Сингур Н.А.* Ушибы мозга (механизмы возникновения, патологическая анатомия, судебно-медицинская диагностика). Москва: Медицина; 1970. 224.
6. *Hardman J.M.* The pathology of traumatic brain injuries. J. Neurosurg. 1979; 22: 15–30.
7. *Elsner H., Rigamonti D., Corradino G., Schlegel R.Jr., Joslyn J.* Delayed traumatic intracerebral hematomas: spat apoplexie. Neurosurgery. 1990; 72: 813–815.
8. *Щедренко В.В.* Хирургия травматических внутричерепных гематом и очагов размножения больших полушарий головного мозга. Ленинград; 1981. 27.
9. *Фраерман А.П., Хитрин Л.Х., Кравец Л.Я.* Диагностика и хирургия травматического сдавления мозга. Нижний Новгород; 1994.
10. *Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б.* Клиническая классификация и построение диагноза черепно-мозговой травмы. Москва; 1992. 175.
11. *Корниенко В.Н., Васин Н.Я., Кузьменко В.А.* Компьютерная томография в диагностике черепно-мозговой травмы. Москва: Медицина; 1987. 287.
12. *Потапов А.А., Крылов В.В., Лихтерман Л.Б., Талытов А.Э., Гаврилов А.Г., Петриков С.С.* Клинические рекомендации по лечению пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. Казань; 2014.
13. *Марк С. Гринберг* Нейрохирургия. Москва: МЕДпрессинформ; 2010. 1008.
14. *Кравцов Ю.И., Мудрова О.А.* Особенности вегетативной регуляции в послеоперационном периоде травматических внутричерепных гематом при алкогольной интоксикации. Советская медицина. 1991; 11: 53–56.
15. *Крылов В.В.* Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы. Москва: АБВ-пресс; 2019. 865.

Поступила в редакцию 10.12.2021; принята 21.04.2022.

Авторский коллектив

Мидленко Александр Ильич – 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: midlenkos@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1516-625X>.

Шигапов Марат Ильдарович – врач-нейрохирург, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: maratshigapov2109@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4667-8832>.

Салин Артем Вячеславович – врач-нейрохирург, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: sunset9@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1706-4337>.

Рябов Сергей Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, зав. отделением нейрохирургии, травматологии и ортопедии, ГУЗ «Городская клиническая больница святого апостола Андрея Первозванного». 432064, Россия, г. Ульяновск, пр. Врача Сурова, 4; e-mail: muz.gkb1@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9746-9435>.

Соколов Михаил Сергеевич – врач-нейрохирург, зав. отделением нейрохирургии, ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи им. Е.М. Чучкалова». 432063, Россия, г. Ульяновск, ул. Корюкина, 28; e-mail: ul-lpu002@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4324-9901>.

Образец цитирования

Мидленко А.И., Шигапов М.И., Салин А.В., Рябов С.Ю., Соколов М.С. Клиническое значение травматических внутричерепных гематом прогрессирующего характера в остром периоде черепно-мозговой травмы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 61–69. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-61-69.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PROGRESSIVE TRAUMATIC INTRACRANIAL HEMATOMAS IN ACUTE PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

A.I. Midlenko¹, M.I. Shigapov^{1, 2}, A.V. Salin^{1, 2}, S.Yu. Ryabov³, M.S. Sokolov²

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care named after E.M. Chuchkalov, Ulyanovsk, Russia;

³ City Clinical Hospital of St. Andrew the First-Called, Ulyanovsk, Russia

This work is devoted to one of the topical issues of neurosurgery, namely, craniocerebral injuries, in particular, intracranial hematomas. Timely diagnosis of traumatic intracranial hematomas and the choice of a correct treatment strategy are the main factors of patient's recovery.

The purpose of the study was to monitor intracranial hematomas and their changes using neuroimaging of brain structures, and to evaluate brain CT and MRI efficacy in a hospital setting.

Materials and Methods. The authors analyzed 2255 medical records of patients treated in the neurosurgical departments of Ulyanovsk Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care named after E.M. Chuchkalov and Central City Clinical Hospital, 61 reports of forensic autopsies and 373 surgical reports. Surgical procedures were performed in 2015.

Results. Intracranial hematomas were diagnosed in 198 patients (8.7 %). According to the time factor, the hematomas were distributed as follows: 150 acute (75.8 %); 35 subacute (17.7 %); 8 chronic (4.0 %). In five cases (2.5 %), the authors identified hematomas that were not registered in the existing classification. Such hematomas have not been adequately investigated yet. Such hematomas were called "progressive", due to their increase in case follow-up.

Conclusion. The peculiarities of "progressive" intracranial hematoma development necessitates clinical suspicion. In this regard, the pathology requires a more detailed study in order to create a system of clinical and neuroimaging monitoring and develop management guidelines.

Key words: traumatic intracranial hematomas, progressive intracranial hematomas, small intracranial hematomas, traumatic brain injury, brain contusion.

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

References

1. Likhterman L.B. *Cherepno-mozgovaya travma. Diagnostika i lechenie* [Traumatic brain injury. Diagnosis and treatment]. Moscow; 2014. 15 (in Russian).
2. Zotov Yu.V., Kasumov R.D., Ismail Taufik. *Ochagi razmozheniya golovnogogo mozga* [Foci of brain crushing]. Sankt-Petersburg; 1996. 252 (in Russian).
3. Zotov Yu.V., Shchedrenok V.V. *Khirurgiya travmaticheskikh vnutricherepnykh gematom i ochagov razmozheniya golovnogogo mozga* [Surgery of traumatic intracranial hematomas and foci of brain crushing]. Sankt-Petersburg; 1984 (in Russian).
4. Kononov A.N., Likhterman L.B., Potapov A.A. *Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoy travme* [Traumatic brain injury: Clinical guidelines]. Moscow: Antidor; 2001 (in Russian).
5. Singur N.A. *Ushiby mozga (mekhanizmy vozniknoveniya, patologicheskaya anatomiya, sudebno-meditsinskaya diagnostika)* [Brain contusions (occurrence, pathological anatomy, forensic diagnostics)]. Moscow: Meditsina; 1970. 224 (in Russian).
6. Hardman J.M. The pathology of traumatic brain injuries. *J. Neurosurg.* 1979; 22: 15–30.
7. Elsner H., Rigamonti D., Corradino G., Schlegel R.Jr., Joslyn J. Delayed traumatic intracerebral hematomas: spat apoplexie. *Neurosurgery.* 1990; 72: 813–815.

8. Shchedrenok V.V. *Khirurgiya travmaticheskikh vnutricherepnykh gematom i ochagov razmnozheniya bol'shikh polushariy golovnoy mozga* [Surgery of traumatic intracranial hematomas and foci of cerebral hemisphere reproduction]. Leningrad; 1981. 27 (in Russian).
9. Fraerman A.P., Khitrin L.Kh., Kravets L.Ya. *Diagnostika i khirurgiya travmaticheskogo sdavleniya mozga* [Diagnosis and surgery of traumatic brain compression]. Nizhny Novgorod; 1994 (in Russian).
10. Konovalov A.N., Potapov A.A., Likhterman L.B. *Klinicheskaya klassifikatsiya i postroyeniye diagnoza cherepno-mozgovoy travmy* [Clinical classification and diagnosis of traumatic brain injury]. Moscow; 1992. 175 (in Russian).
11. Kornienko V.N., Vasin N.Ya., Kuz'menko V.A. *Komp'yuternaya tomografiya v diagnostike cherepno-mozgovoy travmy* [Computed tomography in the diagnosis of traumatic brain injury]. Moscow: Meditsina; 1987. 287 (in Russian).
12. Potapov A.A., Krylov V.V., Likhterman L.B., Talypov A.E., Gavrilov A.G., Petrikov S.S. *Klinicheskaya rekomendatsiya po lecheniyu postradavshikh s tyazhelyy cherepno-mozgovoy travmoy* [Treating patients with severe traumatic brain injury: Clinical guidelines]. Kazan'; 2014 (in Russian).
13. Mark S. *Grinberg Neyrokhirurgiya* [Neurosurgery]. Moscow: MEDpressinform; 2010. 1008 (in Russian).
14. Kravtsov Yu.I., Mudrova O.A. Osobennosti vegetativnoy regulatsii v posleoperatsionnom periode travmaticheskikh vnutricherepnykh gematom pri alkogol'noy intoksikatsii [Autonomic regulation in the postoperative period of traumatic intracranial hematomas under alcohol intoxication]. *Sovetskaya meditsina*. 1991; 11: 53–56 (in Russian).
15. Krylov V.V. *Khirurgiya tyazhelyy cherepno-mozgovoy travmy* [Surgery for severe traumatic brain injury]. Moscow: ABV-press; 2019. 865 (in Russian).

Received 10 December 2021; accepted 21 April 2022.

Information about the authors

Midlenko Aleksandr Il'ich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: midlenkos@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1516-625X>.

Shigapov Marat Il'darovich, Neurosurgeon, Post-graduate Student, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: maratshigapov2109@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4667-8832>.

Salin Artem Vyacheslavovich, Neurosurgeon, Post-graduate Student, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy st., 42; e-mail: sunset9@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1706-4337>.

Ryabov Sergey Yur'evich, Candidate of Sciences (Medicine), Neurosurgeon, Head of the Department of Neurosurgery, Traumatology and Orthopedics, City Clinical Hospital of St. Andrew the First-Called. 432064, Russia, Ulyanovsk, Surov Ave., 4; e-mail: muz.gkb1@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9746-9435>.

Sokolov Mikhail Sergeevich, Neurosurgeon, Head of the Department of Neurosurgery, Ulyanovsk Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care named after E.M. Chuchkalov. 432063, Russia, Ulyanovsk, Koryukin St., 28; e-mail: ul-lpu002@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4324-9901>.

For citation

Midlenko A.I., Shigapov M.I., Salin A.V., Ryabov S.Yu., Sokolov M.S. Klinicheskoe znachenie travmaticheskikh vnutricherepnykh gematom progressiruyushchego kharaktera v ostrom periode cherepno-mozgovoy travmy [Clinical significance of progressive traumatic intracranial hematomas in acute period of traumatic brain injury]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 2: 61–69. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-61-69 (in Russian).

УДК 618.14-006.6:616-008.9

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-71-80

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ КАК ФАКТОРА РИСКА АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

М.Д. Иванов^{1, 2}, А.М. Парсаданян^{1, 2}, А.Э. Каспарова^{1, 3}

¹ БУВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия;

² БУ ХМАО – Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Россия;

³ БУВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск, Россия

Цель исследования – по данным мировой литературы изучить возможности применения бариатрической хирургии в лечении метаболического синдрома как фактора риска атипической гиперплазии эндометрия и оценить ее значение в снижении случаев рака эндометрия.

Материалы и методы. На платформах Springer, Pubmed, IFSO, Google Scholar был проведен поиск по ключевым словам: метаболический синдром, простая и атипическая гиперплазия эндометрия – и поисковым запросам: рак эндометрия и бариатрическая хирургия, методы коррекции метаболического синдрома у пациенток с раком эндометрия, механизмы влияния бариатрической хирургии на рак эндометрия, методы лечения метаболического синдрома в группе риска по раку эндометрия. В поиск были включены статьи, написанные на английском и русском языках с давностью публикаций не более 10 лет.

Результаты. Метаболический синдром является фактором риска развития рака эндометрия и других коморбидных состояний, расширяющим показания к проведению бариатрических операций пациентам уже на 1–2 стадии ожирения.

Ключевые слова: метаболический синдром, рак эндометрия, аденоматозная гиперплазия эндометрия, бариатрическая хирургия.

Введение. В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) репродуктивных органов рак эндометрия (РЭ) находится на втором месте после ЗНО молочной железы [1, 2]. Частота рака тела матки в России в 2020 г. составила 190,8 случая на 100 тыс. населения, при этом в 84 % случаев заболевание было диагностировано на I–II стадиях [3].

Во многих случаях РЭ развивается на фоне гиперпластических процессов эндометрия, которые определяются у 10–55 % женщин, чаще всего в перименопаузе [4]. Известными гинекологическими факторами риска РЭ являются раннее менархе, позднее наступление менопаузы, бесплодие, малый паритет или отсутствие родов, поздние первые роды, синдром поликистозных яичников, олигоменорея по типу ановуляции [5–7]. В то же время в ряде исследований выявлена роль генетических факторов в предикции развития РЭ [8, 9]. Имеются данные о повышенном риске РЭ у пациенток, получающих тамоксифен в каче-

стве адъювантной гормонотерапии по поводу рака молочной железы [10]. Кроме того, на сегодняшний день значимым фактором риска, повышающим в несколько раз вероятность развития РЭ, признан метаболический синдром (МС). Так, J.M. Weiss et al. установили, что риск высокоагрессивного РЭ выше у женщин с ожирением и СД, имеющих менее двух детей и получавших менопаузальную гормональную терапию препаратами эстрогенов в течение 8 лет и более [11].

В зависимости от используемых критериев диагностики МС определяется у 30–40 % взрослого населения, при этом у женщин развивается примерно в 2,5 раза чаще, чем у мужчин, и имеет прямо пропорциональную зависимость с периодами пре- и постменопаузы [12, 13]. Высокая распространенность МС чаще объясняется малоподвижным образом жизни населения, потреблением высококалорийной пищи и факторами стресса [14].

МС характеризуется повышением массы абдоминального жира, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые потенцируют расстройства углеводного и липидного обмена, а также способствуют формированию артериальной гипертензии (АГ) [15]. При этом известно, что МС ассоциирован с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, установлен факт, что в течение 7 лет после диагностирования МС в 15 % случаев развивается инфаркт миокарда, в 13 % – ишемический инсульт головного мозга [15]. Одним из примеров коморбидной патологии является доказательная связь МС с повышенным риском возникновения некоторых форм ЗНО, в т.ч. репродуктивной системы – атипической гиперплазии эндометрия и РЭ [16–21].

В рандомизированном исследовании N. Colombo et al., включающем 3132 случая рака эндометрия, выявлено, что наличие МС увеличивает вероятность развития РЭ примерно в 2 раза, при этом риск РЭ коррелирует с индексом массы тела: избыточная масса тела увеличивает риск РЭ в 1,32 раза, а ожирение – в 2,54 раза [22]. Похожие результаты получены и в исследовании наших соотечественников [23].

В работе А.Ю. Кишкиной и соавт. выявлено, что наиболее частым вариантом МС у женщин с РЭ является его 4-компонентная форма – сочетание абдоминального ожирения (100 %), артериальной гипертензии (93,7 %), снижения уровня холестерина фракции липопротеинов высокой плотности (81,2 %) и повышения концентрации триглицеридов (50 %). Кроме того, авторы выявили некоторые особенности течения РЭ на фоне МС – умеренную степень дифференцировки рака и глубину инвазии до 1/2 толщины миометрия [24].

Установлено, что среди факторов МС наибольшую связь с развитием гиперпластических процессов и РЭ имеет ожирение [25–28]. По некоторым данным, ожирение потенцирует более 40 % случаев РЭ. Учеными высказана гипотеза, что к 2030 г. в развитых странах прогнозируется практически одинаковое увеличение частоты новых случаев ожирения и РЭ по сравнению с 2005–2010 гг. – на 57 % и 63 % соответственно [29]. Неутешительные прогнозы ВОЗ предполагают, что к 2025 г. 50 % женщин в мире будут иметь ожирение. В данных прогнозах есть расчеты, что прибавка веса на каждые 5 кг повышает риск РЭ в 1,2 раза; увеличение массы тела на 30 кг и больше увеличивает риск РЭ в 3–4 раза [30]. Наряду с этим высказывается мнение о том, что большее значение для РЭ имеет абсолютная жировая масса, а не вес женщины. В этом же исследовании обращено внимание, что на степень риска РЭ оказывает влияние характер распределения жировой клетчатки – андройдный тип ожирения в 6 раз увеличивает риск развития РЭ.

Помимо повышенного риска развития гиперпластических процессов и РЭ, ожирение у женщин репродуктивного возраста связано с другими патологическими состояниями, такими как ановуляция, синдром гиперандрогении, нарушения менструального цикла и бесплодие [31].

С учетом всего сказанного требует изучения вопрос применения бариатрической хирургии в лечении метаболического синдрома у женщин для предупреждения развития предраковых заболеваний и рака эндометрия.

Цель исследования. По данным мировой литературы изучить возможности применения бариатрической хирургии в лечении метаболического синдрома как фактора риска атипической гиперплазии эндометрия и оценить ее значение в снижении случаев рака эндометрия.

Материалы и методы. На платформах Springer, Pubmed, IFSO, Google Scholar был проведен поиск источников по теме влияния бариатрической хирургии на факторы риска развития предраковых заболеваний и рака эндометрия. Были использованы следующие поисковые запросы: влияние бариатрической хирургии на рак эндометрия, влияние бариатрической хирургии на предраковые заболевания эндометрия, бариатрическая хирургия и рак эндометрия, метаболический синдром, предраковые заболевания и рак эндометрия. Также был произведен поиск по спискам литературы последних обзоров. Ссылки были экспортированы в систему управления цитированием Refworks. Первый этап отбора включал рассмотрение заголовков и аннотаций.

ций по актуальности, второй этап – полнотекстовую проверку статей для определения релевантности. В исследование вошли рецензируемые публикации, в которых в различных аспектах рассматривались вопросы как бариатрической хирургии, так и рака эндометрия. Несистематические обзоры и тезисы конференций были исключены.

В ходе поиска было просмотрено 110 различных источников информации, 75 были исключены на этапе ознакомления с названием и аннотацией статьи. На основе дальнейшего анализа полного текста из оставшихся статей только 22 были включены в окончательный обзор как источники, наиболее полно и конкретно отвечающие поставленным вопросам.

Результаты и обсуждение. На сегодняшний день не существует радикального медикаментозного лечения метаболического синдрома как метода профилактики коморбидных заболеваний, в т.ч. патологии репродуктивной системы, гиперплазии и рака эндометрия. При этом рекомендуемая модификация образа жизни, включающая сбалансированное питание, повышение физической активности, зачастую имеет слабую мотивацию на ее реализацию и неустойчивый эффект у респондентов. В статье В.В. Цуканова и соавт. [32] и в обзоре литературных данных А.А. Шапилова и соавт. [33] указывается, что снижение веса в результате изменений диеты имеет положительный эффект максимально в течение 6 мес. с частым последующим его восстановлением до исходного.

Кроме того, действенные методы медикаментозного лечения МС при низкой приверженности пациентов к этой терапии имеют невысокую эффективность.

На сегодняшний день проведено немало исследований, показывающих положительное влияние бариатрической хирургии на снижение веса и факторы риска развития гиперпластических процессов и рака эндометрия у пациенток с ожирением.

Так, в своем проспективном когортном исследовании на базе Манчестерского университета L. Michelle et al. [34] оценили результаты хирургических вмешательств у 72 женщин, перенесших такие бариатрические операции, как обходной анастомоз же-

лудка по Ру и рукавная резекция желудка. Авторами оценивались исходные показатели, а также показатели через 2 и 12 мес. после оперативного вмешательства. Анализировались весо-ростовые данные с подсчетом ИМТ, результаты пайпель-биопсии, патогистологического исследования (ПГИ) эндометрия, оценки Ki-67 эндометрия, гормонального статуса с определением фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ), глобулина, связывающего половые гормоны, эстрадиола, прогестерона, индекса свободных андрогенов (FAI), а также индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), гликированный гемоглобин и маркеры воспаления (СРБ, ИЛ-6, лептин, адипонектин). Дополнительно к результатам ПГИ и оценки Ki-67 при анализе эндометрия определялась экспрессия фосфатазы с двойной субстратной специфичностью – PTEN. В результатах исследования, помимо значительного снижения массы тела после бариатрической операции, были выявлены снижение значений воспалительных маркеров (ИЛ-6, СРБ) и нормализация гормональных показателей (снижение инсулинорезистентности, нормализация гликозилированного гемоглобина). Кроме того, наблюдалось снижение значений Ki-67, протеинкиназы B, также известной как pAKT, толщины эндометрия.

В процессе данного исследования у 6 пациенток была выявлена атипическая гиперплазия эндометрия. Трех из них была установлена внутриматочная система (ВМС) с левоноргестрелом, другие три велись без гормональной терапии. У всех 6 пациенток в динамике наблюдения отмечено разрешение процесса через 2 и 12 мес. и отсутствие рецидивов через 4 года. Также заслуживает внимания тот факт, что у 4 пациенток на этапе предоперационного обследования был верифицирован рак эндометрия. Эти женщины были выключены из исследования, им была проведена расширенная гистерэктомия. С учетом результатов проведенного исследования коллектив авторов рекомендует пайпель-биопсию эндометрия внести в стандарт обследования пациенток перед бариатрической хирургией.

Однако имеются и противоположные результаты, в которых отмечена низкая корреля-

ция повышенного ИМТ с показателем Ki-67 при гистохимическом исследовании эндометрия [35]. Peter Argenta et al. в своем проспективном исследовании провели забор эндометрия перед бариатрической операцией у 59 женщин с патологическим ожирением; 46 (78 %) из них обследованы через год для повторной биопсии (средняя потеря веса – 41 кг). Была оценена экспрессия рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR), рецептора андрогена (AR) и Ki-67 двумя независимыми патологами с использованием Н-балла (интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3, умноженная на процент вовлеченной ткани). Распространенность гиперплазии до операции составляла 7 % в целом и 10 % среди пациентов, не принимавших антиэстроген. Н-баллы ER в целом были схожими до и после операции (медиана 190 и 196 соответственно, $p=0,82$), но пациенты с гиперплазией имели более высокие дооперационные Н-баллы (медиана 256, $p<0,001$), динамика которых была более значительной, чем у пациентов без гиперплазии (уменьшение на 112 баллов против роста на 50, $p=0,028$). У двух пациентов со стойкой гиперплазией через один год показатели упали до уровней здоровых лиц. У одной пациентки в течение периода исследования развилась гиперплазия, в ее случае показатель Н-балла ER повысился. Пациенты с гиперплазией имели более высокие медианные показатели Н-баллов PR до операции по сравнению с пациентами без гиперплазии (284 против 188, $p=0,01$), которые также более значительно снизились (75 против 0, $p=0,053$). Показатели Н-баллов AR значительно снизились после операции (13 против 2, $p=0,015$), но были сходными между пациентами с гиперплазией и без нее ($p=0,33$). При этом снижение веса не повлияло на индекс пролиферации Ki-67.

S.C. Modesitt et al. [36] провели проспективное исследование, включившее 71 женщину после бариатрических операций. Перед операциями результаты биопсии эндометрия и его гистологического исследования были следующими: пролиферативный тип – 43 %, недостаточный – 27 %, секреторный – 20 %, гиперплазия эндометрия – 10 %. При контрольном анализе исследователями получены

нормальные показатели ПГИ у женщин в группе с гиперплазией. В этом же исследовании 20 женщин прошли метаболический анализ, который продемонстрировал снижение показателей гликемии натощак, улучшенную чувствительность к инсулину и снижение уровня свободных жирных кислот.

Редкий клинический случай с учетом возраста пациентки (17 лет) описан Virginia Benito et al. [37]. Пациентка не имела родов, в анамнезе – ожирение (ИМТ $36,2 \text{ кг/м}^2$), диабет 2 типа и синдром поликистозных яичников. У данной молодой женщины была диагностирована эндометриоидная аденокарцинома 1 стадии без инвазии в миометрий и метастазирования. После отсутствия эффекта от комплексного лечения патологии эндометрия, в т.ч. с введением ВМС с левоноргестрелом, неудач наступления беременности ей было предложено бариатрическое хирургическое вмешательство для лечения ожирения, улучшения контроля над диабетом 2 типа и повышения шансов получения ответа на местное лечение эндометрия. Через 9 мес. после лапароскопической рукавной резекции желудка и через 18 мес. после введения ВМС пациентка достигла нормальной массы тела (ИМТ $20,3 \text{ кг/м}^2$) и продемонстрировала полный ответ на лечение рака эндометрия. Это был первый опубликованный случай пациентки подросткового возраста с ожирением, которой была проведена бариатрическая хирургия с одновременным лечением рака эндометрия и с сохранением фертильности.

Помимо нормализации маркеров метаболического синдрома, исследования демонстрировали лучшую выживаемость пациентов после бариатрических операций. Так, Daniel P. Schauer et al. [38] было проведено ретроспективное когортное исследование для определения связи бариатрических вмешательств с частотой канцерогенеза. Риск развития любого рака во время последующего наблюдения на 33 % был меньше у пациентов, перенесших бариатрические операции, по сравнению с выборкой контрольных пациентов с тяжелым ожирением. В группе бариатрической хирургии было зарегистрировано 488 случаев рака за 87 071 человеко-год наблюдения, в то время как в группе без хирургических вмешательств выявлено 2055 случаев рака за 228 010 чело-

веко-лет. Кривые Каплана – Мейера показали выживаемость через 3, 5 и 10 лет: 98,45, 97,2 и 94,11 % для пациентов после бариатрической операции и 97,34, 95,56 и 89,25 % для контрольных пациентов без хирургического вмешательства соответственно.

В ретроспективном когортном исследовании, посвященном оценке причин смерти среди женщин с раком эндометрия, Kristy K. Ward et al. [39] обнаружили, что через 5 лет после постановки диагноза риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний был выше, чем риск смерти от рака эндометрия (35,8 % против 18,9 %), и этот риск был особенно очевиден при заболевании раком эндометрия ранней стадии. При этом, несмотря на хороший прогноз выживаемости от рака эндометрия, смерть наступала из-за сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением.

Заключение. В настоящее время имеется достаточно работ, демонстрирующих четкую

связь влияния метаболического синдрома и избыточной массы тела на риск развития и течение гиперпластических процессов и рака эндометрия. С учетом увеличения числа молодых женщин с метаболическим синдромом, распространенности, социальной и клинической значимости гиперпластических процессов и рака эндометрия, ограничений по времени репродуктивного возраста данная патология должна быть рассмотрена как фактор, расширяющий показания к проведению бариатрического лечения на более ранних этапах развития, а не только на стадии морбидного ожирения.

Прослеживается явная необходимость включения в стандарты обследования женщин с избыточной массой тела, планирующих бариатрические операции, исследований биоптатов эндометрия как скринингового метода для ранней диагностики атипической гиперплазии и неопластических процессов эндометрия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Arem H., Irwin M.L.* Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2013; 37 (5): 634–639. DOI: 10.1038/ijo.2012.94.
2. *Уткин Д.О., Попова Н.М., Выборнова О.В., Данилина И.А., Болдырева М.В.* Молекулярно-биологические аспекты рака эндометрия: современное состояние проблемы. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2018; 1 (6): 144–156. DOI: 10.23888/HMJ20181144-156.
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадов А.О.*, ред. Состояние онкологической помощи населению в 2020 г. Москва; 2021. 239.
4. *Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л.* Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. Москва: Медпрактика-М; 2011. 467.
5. *Ali A.T.* Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *J. Gynecol. Cancer*. 2014; 24 (3): 384–393. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000075.
6. *Gong T.T., Wang Y.L., Ma X.X.* Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci. Rep.* 2015; 5: 14–51. DOI: 10.1038/srep14051.
7. *Staples J.N., Duska L.R.* Cancer screening and prevention highlights in gynecologic cancer. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2019; 46 (1): 19–36. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.09.002.
8. *Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р., Валеева Е.В., Орлова Ю.И., Шакиров А.А.* Связь однонуклеотидного полиморфизма гена CYP19A1 rs2414098 с риском развития эндометриальной аденокарциномы. *Практическая медицина*. 2019; 17 (4): 68–71. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-68-71.
9. *Иванова Т.И., Крикунова Л.И., Хорохорина В.А., Вербинская Н.И., Мкртчян Л.С., Рябченко Н.И.* Полиморфизм гена HFE – фактор риска возникновения рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста. *Радиация и риск*. 2012; 21 (2): 54–60.
10. *Bertelli G., Hall E., Ireland E., Snowdon C.F., Jassem J., Drosik K.* Longterm endometrial effects in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES) – a randomised controlled trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2–3 years tamoxifen. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (3): 498–505. DOI: 10.1093/annonc/mdp358.

11. Weiss J.M., Saltzman B.S., Doherty J.A., Voigt L.F., Chen Ch., Shirley A.A. Risk factors for the incidence of endometrial cancer according to the aggressiveness of disease. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 164 (1): 56–62. DOI: 10.1093/aje/kwj152.
12. Бокарев И.Н. Метаболический синдром. *Клиническая медицина.* 2014; 92 (8): 71–75.
13. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 3 (107): 63–71.
14. Стрелкова С.Н., Овсянников К.В., Уткина Н.И. Роль немедикаментозных методов лечения метаболического синдрома: трудности и перспективы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016; 12 (6): 725–732. DOI: 10.20996/18196446-2016-12-6-725-732.
15. Чернавский С.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. Метаболический синдром. От полиметаболических нарушений к нозологическим формам заболеваний. Москва: Медпрактика-М, 2013. 78.
16. Bhandari R., Kelley G.A., Hartley T.A., Rockett I.R. Metabolic syndrome is associated with increased breast cancer risk: A systematic review with meta-analysis. *Int. J. Breast Cancer.* 2014; 2014: 189384. DOI: 10.1155/2014/189384.
17. LeBlanc E.L., Patnode C.D., Webber E.M., Redmond N., Rushkin M., O'Connor E.A. Metabolic syndrome and risk of cancer: a system review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2012; 35 (11): 2402–2411. DOI: 10.2337/dc12-0336.
18. Bjørge T., Lukanova A., Jonsson H., Tretli S., Ulmer H., Manjer J. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 19 (7): 1737–1745. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0230.
19. Hernandez A.V., Pasupuleti V., Benites-Zapata V.A., Thota P., Deshpande A., Perez-Lopez F.R. Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 2015; 51 (18): 2747–2458. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.031.
20. Коган Е.А., Унанян А.Л., Намиот В.А., Бабурин Д.В., Удальцов С.Н. Прецизионный подход к диагностике и выбору тактики лечения гиперплазии эндометрия в перименопаузе. *Биофизика.* 2019; 64 (4): 811–820. DOI: 10.1134/S0006302919040227.
21. Yang X., Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Front. Oncol.* 2019; 9: 744. DOI: 10.3389/fonc.2019.00744.
22. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (1): 16–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv484.
23. Берштейн Л.М. Рак эндометрия, эстрогены и метаболический синдром: сценарий усложняется. *Вопросы онкологии.* 2014; 60 (3): 254–262.
24. Кушкина А.Ю., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В. Клинические варианты метаболического синдрома у больных раком эндометрия. *Сибирский онкологический журнал.* 2019; 18 (5): 38–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-538-44.
25. Esposito K., Chiodini P., Capuano A., Bellastella G., Maiorino M.I., Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine.* 2014; 45 (1): 28–36. DOI: 10.1007/s12020-013-9973-3.
26. Ryan D.H., Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med. Clin. North Am.* 2018; 102 (1): 49–63. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.006.
27. Wise M.R., Jordan V., Lagas A., Showell M. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214 (6): 689.e1–689.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.175.
28. Нейфельд И.В., Журняков А.И., Киричук В.Ф., Рогожина И.Е., Бобылева И.В. Акушерско-гинекологический анамнез с позиции факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник Тамбовского университета. Сер. Естественные и технические науки.* 2014; 19 (3): 986–990.
29. Sheikh M.A., Althouse A.E., Freese K.E., Soisson S., Edwards R.P., Welburn Sh. USA endometrial Cancer Projections to 2030: should we be concerned? *Future Oncol.* 2014; 10: 2561–2568. DOI: 10.2217/fon.14.192.
30. Фролова И.И. Рак эндометрия и ожирение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2009; 8 (3): 63–68.

31. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil. Steril.* 2017; 107 (4): 840–847. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
32. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные принципы ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Доктор.Ру.* 2019; 3 (158): 11–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14.
33. Шапилов А.А., Онищенко С.В., Тутолмин В.Р. Хирургические методы лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2021; 3: 8–13. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-3-14-19.
34. Michelle L. MacKintosh, Abigail E. Derbyshire, Rhona J. McVey, James Bolton, Mahshid Nickkho-Amiry, Catherine L. Higgins, Martyna Kamieniorz, Philip W. Pemberton, Bilal H. Kirmani, Babur Ahmed, Akheel A. Syed, Basil J. Ammori, Andrew G. Renehan, Henry C. Kitchener, Emma J. Crosbie. The impact of obesity and bariatric surgery on circulating and tissue biomarkers of endometrial cancer risk. *Int. J. Cancer.* 2019; 144: 641–650. DOI: 10.1002/ijc.31913.
35. Peter Argenta, Charles Svendsen, Esther Elishaev, Nika Gloyeske, Melissa A. Geller, Robert P. Edwards, Faina Linkov. Hormone receptor expression patterns in the endometrium of asymptomatic morbidly obese women before and after bariatric surgery. *Gynecol. Oncol.* 2014; 133 (1): 78–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.005.
36. Susan C. Modesitt, Peter T. Hallowell, Jill K. Slack-Davis, Ryan D. Michalek, Kristen A. Atkins, Sarah L. Kelley, Sanja Arapovic, Margaret A. Shupnik, Kyle Hoehn. Women at extreme risk for obesity-related carcinogenesis: Baseline endometrial pathology and impact of bariatric surgery on weight, metabolic profiles and quality of life. *Gynecol. Oncol.* 2015; 138 (2): 238–245. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.05.015.
37. Virginia Benito, Eudaldo López-Tomassetti, Miriam Esparza, Octavio Arencibia, Miguel Andújar, Mercedes Prieto, Amina Lubrano. Bariatric Surgery: Does It Play a Role in Fertility-Preserving Treatment Among Obese Young Women With Endometrial Cancer? *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015; 22 (5): 906–909. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.03.017.
38. Daniel P. Schauer, Anthony C. Leonard, J. David Powers, Panduranga R. Yenumula, David E. Arterburn. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann. Surg.* 2019; 269 (1): 95–101. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002525.
39. Kristy K. Ward, Nina R. Shah, Cheryl C. Saenz, Michael T. McHale, Edwin A. Alvarez, Steven C. Plaxe. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126 (2): 176–179. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.013.

Поступила в редакцию 16.12.2021; принята 22.04.2022.

Авторский коллектив

Иванов Максим Дмитриевич – аспирант кафедры хирургических болезней, БУВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Ленина, 1; врач – акушер-гинеколог гинекологического отделения, БУ ХМАО – Югры «Сургутская окружная клиническая больница». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 2; e-mail: judo21052010@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1284-6495>.

Парсаданян Арарат Микичович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, БУВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Ленина, 1; врач-онколог, БУ ХМАО – Югры «Сургутская окружная клиническая больница». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 2; e-mail: doctor_pars@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4923-9859>.

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, проректор по подготовке кадров высшей квалификации и дополнительному профессиональному образованию, БУВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, БУВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Ленина, 1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>.

Образец цитирования

Иванов М.Д., Парсаданян А.М., Каспарова А.Э. Хирургические методы лечения ожирения как фактора риска атипической гиперплазии и рака эндометрия. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 70–80. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-71-80.

SURGICAL TREATMENT OF OBESITY AS A RISK FACTOR FOR ATYPICAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL CANCER

M.D. Ivanov^{1,2}, A.M. Parsadanyan^{1,2}, A.E. Kasparova^{1,3}

¹Surgut State University, Surgut, Russia;

²Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia;

³Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

The aim of the study is to analyze the literature available, to examine bariatric surgery as a treatment for people with metabolic syndrome (a risk factor for atypical endometrial hyperplasia), and to evaluate bariatric surgery significance in reducing endometrial cancer incidence.

Materials and Methods. The authors scanned the platforms Springer, Pubmed, IFSO, and Google Scholar using such key words as metabolic syndrome, simple and atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer and bariatric surgery, methods for the metabolic syndrome correction in patients with endometrial cancer, effects of bariatric surgery on endometrial cancer, treatment of metabolic syndrome in patients-at-risk for endometrial cancer. The authors examined the articles published in English and Russian no longer than 10 years ago.

Results. Metabolic syndrome is a risk factor for endometrial cancer and comorbidity. It expands the bariatric surgery alternatives for patients with Class 1 and Class 2 obesity.

Key words: metabolic syndrome, endometrial cancer, adenomatous endometrial hyperplasia, bariatric surgery.

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

References

1. Arem H., Irwin M.L. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2013; 37 (5): 634–639. DOI: 10.1038/ijo.2012.94.
2. Utkin D.O., Popova N.M., Vybornova O.V., Danilina I.A., Boldyreva M.V. Molekulyarno-biologicheskie aspekty raka endometriya: sovremennoe sostoyanie problemy [Molecular and biological aspects of endometrial cancer: Current state of the problem]. *Nauka molodykh – Eruditio Juvenium*. 2018; 1 (6): 144–156. DOI: 10.23888/HMJ20181144-156 (in Russian).
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadov A.O. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu v 2020 g* [Oncological care for population in 2020]. Moscow; 2021. 239 (in Russian).
4. Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., Muzhnek E.L. *Giperplasticheskie protsessy organov zhenskoy reproduktivnoy sistemy: teoriya i praktika* [Hyperplastic processes of female reproductive organs: Theory and practice]. Moscow: Medpraktika-M; 2011. 467 (in Russian).
5. Ali A.T. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *J. Gynecol. Cancer*. 2014; 24 (3): 384–393. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000075.
6. Gong T.T., Wang Y.L., Ma X.X. Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci. Rep.* 2015; 5: 14–51. DOI: 10.1038/srep14051.
7. Staples J.N., Duska L.R. Cancer screening and prevention highlights in gynecologic cancer. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2019; 46 (1): 19–36. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.09.002.
8. Gabidullina R.I., Smirnova G.A., Nukhbal F.R., Valeeva E.V., Orlova Yu.I., Shakirov A.A. Svyaz' odnonukleotidnogo polimorfizma gena CYP19A1 rs2414098 s riskom razvitiya endometrioidnoy adenokartsinomy [Association of single nucleotide polymorphism of the CYP19A1 gene rs2414098 with the risk of endometrioid adenocarcinoma]. *Prakticheskaya meditsina*. 2019; 17 (4): 68–71. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-68-71 (in Russian).

9. Ivanova T.I., Krikunova L.I., Khorokhorina V.A., Verbinskaya N.I., Mkrtchyan L.S., Ryabchenko N.I. Polimorfizm gena HFE – faktor riska vozniknoveniya raka endometriya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [HFE-gene polymorphism as a risk factor for endometrial cancer in women of reproductive age]. *Radiatsiya i risk*. 2012; 21 (2): 54–60 (in Russian).
10. Bertelli G., Hall E., Ireland E., Snowdon C.F., Jassem J., Drosik K. Longterm endometrial effects in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES) – a randomised controlled trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2–3 years tamoxifen. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (3): 498–505. DOI: 10.1093/annonc/mdp358.
11. Weiss J.M., Saltzman B.S., Doherty J.A., Voigt L.F., Chen Ch., Shirley A.A. Risk factors for the incidence of endometrial cancer according to the aggressiveness of disease. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 164 (1): 56–62. DOI: 10.1093/aje/kwj152.
12. Bokarev I.N. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 92 (8): 71–75 (in Russian).
13. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Gritsenko O.V., Ott A.V. Metabolicheskiy sindrom: slozhnye i nereshennyye problem [Metabolic syndrome: Complex and unresolved problems]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2014; 3 (107): 63–71 (in Russian).
14. Strelkova S.N., Ovsyannikov K.V., Utkina N.I. Rol' nemedikamentoznykh metodov lecheniya metabolicheskogo sindroma: trudnosti i perspektivy [Role of non-drug therapies for metabolic syndrome: Challenges and prospects]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2016; 12 (6): 725–732. DOI: 10.20996/18196446-2016-12-6-725-732 (in Russian).
15. Chernavskiy S.V., Potekhin N.P., Fursov A.N. Metabolicheskiy sindrom. *Ot polimetabolicheskikh narusheniy k nozologicheskim formam zabolevaniy* [Metabolic syndrome. From polymetabolic disorders to nosological forms]. Moscow: Medpraktika-M, 2013. 78 (in Russian).
16. Bhandari R., Kelley G.A., Hartley T.A., Rockett I.R. Metabolic syndrome is associated with increased breast cancer risk: A systematic review with meta-analysis. *Int. J. Breast Cancer*. 2014; 2014: 189384. DOI: 10.1155/2014/189384.
17. LeBlanc E.L., Patnode C.D., Webber E.M., Redmond N., Rushkin M., O'Connor E.A. Metabolic syndrome and risk of cancer: a system review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012; 35 (11): 2402–2411. DOI: 10.2337/dc12-0336.
18. Bjørge T., Lukanova A., Jonsson H., Tretli S., Ulmer H., Manjer J. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 19 (7): 1737–1745. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0230.
19. Hernandez A.V., Pasupuleti V., Benites-Zapata V.A., Thota P., Deshpande A., Perez-Lopez F.R. Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer*. 2015; 51 (18): 2747–2458. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.031.
20. Kogan E.A., Unanyan A.L., Namiot V.A., Baburin D.V., Udaltsov S.N. Pretsizionnyy podkhod k diagnostike i vyboru taktiki lecheniya giperplazii endometriya v perimenopauze [Precision approach to the diagnosis and choice of tactics in the treatment of endometrial hyperplasia in perimenopause]. *Biofizika*. 2019; 64 (4): 811–820. DOI: 10.1134/S0006302919040227 (in Russian).
21. Yang X., Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Front. Oncol.* 2019; 9: 744. DOI: 10.3389/fonc.2019.00744.
22. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (1): 16–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv484.
23. Bershteyn L.M. Rak endometriya, estrogeny i metabolicheskiy sindrom: stsensariy uslozhnyaetsya [Endometrial cancer, estrogens and metabolic syndrome: Scenario gets worse]. *Voprosy onkologii*. 2014; 60 (3): 254–262 (in Russian).
24. Kishkina A.Yu., Kolomiets L.A., Yunusova N.V. Klinicheskie varianty metabolicheskogo sindroma u bol'nykh rakom endometriya [Clinical options for metabolic syndrome in patients with endometrial cancer]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2019; 18 (5): 38–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-538-44 (in Russian).
25. Esposito K., Chiodini P., Capuano A., Bellastella G., Maiorino M.I., Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014; 45 (1): 28–36. DOI: 10.1007/s12020-013-9973-3.

26. Ryan D.H., Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med. Clin. North Am.* 2018; 102 (1): 49–63. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.006.
27. Wise M.R., Jordan V., Lagas A., Showell M. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214 (6): 689.e1–689.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.175.
28. Neyfel'd I.V., Zhirnyakov A.I., Kirichuk V.F., Rogozhina I.E., Bobyleva I.V. Akushersko-ginekologicheskii anamnez s pozitsii faktorov riska vozniknoveniya serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Obstetric and gynecological history from the standpoint of risk factors for cardiovascular disease]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Ser. Estestvennye i tekhnicheskie nauki.* 2014; 19 (3): 986–990 (in Russian).
29. Sheikh M.A., Althouse A.E., Freese K.E., Soisson S., Edwards R.P., Welburn Sh. USA endometrial Cancer Projections to 2030: should we be concerned? *Future Oncol.* 2014; 10: 2561–2568. DOI: 10.2217/fon.14.192.
30. Фролова И.И. Рак эндометрия и ожирение. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (3): 63–68. Frolova I.I. Rak endometriya i ozhirenie [Endometrial cancer and obesity]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2009; 8 (3): 63–68 (in Russian).
31. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil. Steril.* 2017; 107 (4): 840–847. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
32. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Sovremennye printsipy vedeniya patsientov s nealkogol'noy zhirovoy bolezn'yu pecheni [Modern management of patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Doktor.Ru.* 2019; 3 (158): 11–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14 (in Russian).
33. Shapilov A.A., Onishchenko S.V., Tutolmin V.R. Khirurgicheskie metody lecheniya nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Surgical treatment methods for non-alcoholic fatty liver disease]. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2021; 3: 8–13. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-3-14-19 (in Russian).
34. Michelle L. MacKintosh, Abigail E. Derbyshire, Rhona J. McVey, James Bolton, Mahshid Nickkhou-Amiry, Catherine L. Higgins, Martyna Kamieniorz, Philip W. Pemberton, Bilal H. Kirmani, Babur Ahmed, Akheel A. Syed, Basil J. Ammori, Andrew G. Renehan, Henry C. Kitchener, Emma J. Crosbie. The impact of obesity and bariatric surgery on circulating and tissue biomarkers of endometrial cancer risk. *Int. J. Cancer.* 2019; 144: 641–650. DOI: 10.1002/ijc.31913.
35. Peter Argenta, Charles Svendsen, Esther Elishaev, Nika Gloyeske, Melissa A. Geller, Robert P. Edwards, Faina Linkov. Hormone receptor expression patterns in the endometrium of asymptomatic morbidly obese women before and after bariatric surgery. *Gynecol. Oncol.* 2014; 133 (1): 78–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.005.
36. Susan C. Modesitt, Peter T. Hallowell, Jill K. Slack-Davis, Ryan D. Michalek, Kristen A. Atkins, Sarah L. Kelley, Sanja Arapovic, Margaret A. Shupnik, Kyle Hoehn. Women at extreme risk for obesity-related carcinogenesis: Baseline endometrial pathology and impact of bariatric surgery on weight, metabolic profiles and quality of life. *Gynecol. Oncol.* 2015; 138 (2): 238–245. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.05.015.
37. Virginia Benito, Eudaldo López-Tomassetti, Miriam Esparza, Octavio Arencibia, Miguel Andújar, Mercedes Prieto, Amina Lubrano. Bariatric Surgery: Does It Play a Role in Fertility-Preserving Treatment Among Obese Young Women With Endometrial Cancer? *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015; 22 (5): 906–909. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.03.017.
38. Daniel P. Schauer, Anthony C. Leonard, J. David Powers, Panduranga R. Yenumula, David E. Arterburn. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann. Surg.* 2019; 269 (1): 95–101. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002525.
39. Kristy K. Ward, Nina R. Shah, Cheryl C. Saenz, Michael T. McHale, Edwin A. Alvarez, Steven C. Plaxe. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126 (2): 176–179. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.013.

Received 16 December 2021; accepted 22 April 2021.

Information about the authors

Ivanov Maksim Dmitrievich, Post-graduate Student, Chair of Surgical Diseases, Surgut State University. 628408, Russia, Surgut, Lenin St., 1; Obstetrician-Gynecologist, Gynecological department, Surgut Regional Clinical Hospital. 628408, Russia, Surgut, Energetikov St., 24, bldg. 2; e-mail: judo21052010@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1284-6495>.

Parsadanyan Ararat Mikichovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Surgical Diseases, Surgut State University. 628408, Russia, Surgut, Lenin St., 1; Oncologist, Surgut Regional Clinical Hospital. 628408, Russia, Surgut, Energetikov St., 24, bldg. 2; e-mail: doctor_pars@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4923-9859>.

Kasparova Anzhelika Eduardovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Vice-Rector for Highly Qualified Personnel Training and Additional Professional Education, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira St., 40; Professor, Chair of Pathophysiology and General Pathology, Surgut State University. 628408, Russia, Surgut, Lenin St., 1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>.

For citation

Ivanov M.D., Parsadanyan A.M., Kasparova A.E. Khirurgicheskie metody lecheniya ozhireniya kak faktora riska atipicheskoy giperplazii i raka endometriya [Surgical treatment of obesity as a risk factor for atypical hyperplasia and endometrial cancer]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 2: 70–80. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-71-80 (in Russian).

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-81-91

ОРГАНИЗАЦИЯ МОЗГОВОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ МЫСЛЕННОМ ПРОГОВАРИВАНИИ СЛОВ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Е.М. Кривко, О.М. Бахтин, В.Н. Кирой, Д.М. Лазуренко, Д.Г. Шапошников

ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия

Цель работы – изучение гендерных различий в паттернах когерентности ЭЭГ, связанных с мысленным проговариванием слов.

Материалы и методы. На 10 юношах и 10 девушках в возрасте $21 \pm 0,3$ года исследовалось влияние гендерных различий на характеристики паттернов пространственной синхронизации ЭЭГ, ассоциированных с мысленным проговариванием слов, обозначающих направления в пространстве: вверх, вниз, влево, вправо, вперед, назад.

Результаты. Показано, что у юношей наблюдается доминирование левого, тогда как у девушек – правого полушария, где формируются специфические паттерны когерентности ЭЭГ. Дискриминация мысленно произносимых слов по значениям когерентности ЭЭГ у юношей эффективно реализуется по паттернам когерентности, формирующимся отдельно как в левом, так и правом полушариях, тогда как у девушек – только при учете паттернов когерентности обоих полушарий. Наличие гендерных особенностей в структурно-функциональной организации мозга и характеристиках его биоэлектрической активности нельзя недооценивать, в частности при разработке ИМК на базе ЭЭГ и внутренней речи. Известно, что внутреннее (мысленное) проговаривание слов отражается как в собственно кортикальной, так и в поверхностно регистрируемой биоэлектрической активности мозга. Регистрация активности с использованием метода ЭЭГ имеет очевидные преимущества, однако до настоящего времени практически не известно, как внутренняя речь и ее характеристики проявляются с учетом гендерных различий.

Выводы. Полученные результаты подтверждают наличие гендерных различий в ЭЭГ-характеристиках мозга при мысленном произнесении слов, обозначающих направления в пространстве.

Ключевые слова: ЭЭГ, вербальная активность, когерентность, гендерные особенности, внутренняя речь.

Введение. Человек, лишенный возможности выразить себя вербально, но при этом имеющий сохранную внутреннюю речь, может оказаться в социальной изоляции. Интерфейс «мозг – компьютер» (ИМК) – это технология, способная обеспечить управление активностью мозга, произвольно генерируемой пользователем. Внутреннюю речь в парадигме ИМК можно рассматривать как естественный канал коммуникации для парализованных лиц с сохранным интеллектом и как дополнительный канал коммуникации для лиц, работающих в условиях дефицита времени и информационных перегрузок. Перспективность разработки ИМК на основе паттернов ЭЭГ-актив-

ности, сопровождающих внутреннюю речь пользователя, очевидна.

Согласно теории Л.С. Выготского, внутренняя речь формируется в процессе вербального развития, в котором внешний дискурс (голосовая речь) постепенно интернализируется во внутреннюю речь [1]. В соответствии с этими представлениями внутреннюю речь можно рассматривать как мышление в словах. Показано, что внутреннее (мысленное) проговаривание слов отражается как в собственно кортикальной [2, 3], так и в поверхностно регистрируемой биоэлектрической активности мозга [4, 5]. Регистрация этой активности с использованием метода ЭЭГ имеет очевидные

преимущества, однако до настоящего времени мало известно, как в ней отражаются внутренняя речь и ее характеристики [6].

Так как в настоящее время в понятие «гендер» вкладывается различное содержание, считаем необходимым уточнить, что в данной статье оно отождествляется с понятием «пол».

На наличие гендерных различий в структурно-функциональной организации мозга, в частности в функциональной специализации полушарий неокортекса, указывалось в целом ряде исследований.

Так, например, клинические наблюдения позволили прийти к выводу о том, что вербальные способности и пространственное восприятие в мозге женщин представлены более билатерально, чем в мозге мужчин [7, 8]. Однако впоследствии вывод о левополушарном доминировании в речевых процессах у мужчин был подвергнут сомнению, поскольку, как отмечалось, для соответствующего обобщения было недостаточно информации [9, 10]. Тем не менее в дальнейших исследованиях было отчетливо продемонстрировано влияние этого фактора не только на цитоархитектонику областей мозга, но и на морфофункциональную организацию и характер их взаимосвязей [11]. Результаты морфологических, электрофизиологических и биохимических исследований мозга человека также указывали на наличие гендерных различий [12]. Гендерные различия обнаруживались также в активности мозга при выполнении одной и той же задачи [13]. Так, было показано, что при реализации когнитивных задач у мужчин более выражена полушарная латерализация [14], межполушарные взаимодействия более выражены у женщин, тогда как внутриполушарные – у мужчин [15, 16].

На основании полученных результатов была сформулирована гипотеза, согласно которой особенности мозга женщин при познавательной деятельности, которые обнаруживаются при выполнении ряда речевых задач, могут быть описаны так называемой моделью двусторонней вербальной репрезентации [17]. Согласно этой модели женщины используют для реализации вербальных функций оба полушария, тогда как мужчины – преимуще-

ственно левое. Результаты, полученные с использованием метода дихотического прослушивания при анализе коэффициентов латерализации (LQ), действительно свидетельствуют о выраженном левополушарном доминировании в процессе речи у мужчин [18]. Мужской мозг более асимметрично функционирует также при обработке пространственных ориентиров в качестве навигационных средств и при выполнении визуальных тестов [19, 20].

Гендерные различия обнаруживаются в функциональной организации мозга при реализации процессов внимания и памяти [21, 22]. Механизмы внимания при распознавании речи характеризуются сенсомоторным торможением в мозге женщин и прогностической сенсомоторной активацией в мозге мужчин [23]. Усилению функциональных связей между корковыми структурами могут способствовать, как это было показано экспериментально, женские половые гормоны эстрадиол и прогестерон [24]. Исследования с использованием метода ЭЭГ также демонстрируют гендерные различия в анализе фонетических сигналов как во время восприятия речи, так и при ее воспроизведении [13, 25].

Таким образом, имеется достаточное количество доказательств существования гендерных различий в структурно-функциональной организации мозга и его биоэлектрической активности при реализации речевых процессов. Однако до настоящего времени согласованность развития ритмической активности мозга в пределах полушарий и между ними, адекватным показателем которой является когерентность, была изучена недостаточно.

Цель исследования. Изучение гендерных различий в паттернах когерентности ЭЭГ, связанных с мысленным проговариванием слов, обозначающих направления в пространстве.

Материалы и методы. В исследованиях приняли участие 10 юношей и 10 девушек (студенты ЮФУ, средний возраст – $21 \pm 0,3$ года). Все они ранее участвовали в психофизиологических экспериментах, были правшами и не имели отклонений в состоянии здоровья. Эксперименты проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией, от всех студентов было получено письменное согласие на участие в исследовании.

Во время обследования участники располагались в свето- и звукоизолированной камере в кресле на расстоянии 1 м от экрана монитора, на котором предъявлялось стилизованное изображение циферблата часов с бегущей стрелкой. Элементарное смещение стрелки соответствовало одному делению, т.е. одной «секунде». Изображение имело размер 7 угловых градусов и предъявлялось на фоне серого экрана монитора. Положения стрелки, выделенные красным цветом, соответствовали моментам, когда обследуемый должен был произносить слово, указанное в центре циферблата. При совпадении стрелки с первой меткой слово следовало произнести вслух, с последующей – мысленно и т.д.

При совпадении стрелки с позицией, соответствующей 12 часам, в центре циферблата появлялось новое слово. Каждому обследуемому было предъявлено 6 слов, обозначающих направления в пространстве: вверх, вниз, влево, вправо, вперед, назад. Каждое слово в процессе эксперимента произносилось вслух и мысленно не менее 27 раз (9×3). Параллельно осуществлялась регистрация фонограммы через микрофон чувствительностью 2,24 мВ/Па. Для записи фонограммы использовался анализатор речи Speech Analyzer (version 3.0.1. 1996-2007 SIL International / All Rights Reserved). Как регистрация фонограммы, так и проговаривание слов вслух осуществлялись исключительно для контроля выполнения задания, анализ особенностей мужского и женского голосов не проводился.

Перед основным экспериментом проводился обучающий сеанс, в течение которого обследуемые должны были в аналогичной ситуации произносить указанные слова вслух и мысленно. Это позволяло адаптировать обследуемых к условиям эксперимента и установить уровень записи их голосов.

ЭЭГ регистрировалась непрерывно, монополярно от 14 отведений (f_3 , f_4 , f_7 , f_8 , Fp_1 , Fp_2 , c_3 , c_4 , t_3 , t_4 , t_5 , t_6 , p_3 , p_4) по международной системе 10×20 с использованием электроэнцефалографа-анализатора «ЭНЦЕФАЛАН 131» производства «МЕДИКОМ-МТД» (г. Таганрог, Россия). Расположение электродов позволяло, согласно литературным данным [26], регистрировать активность зон Брока и Вернике, а

также ряда других неокортикальных регионов, связанных с разными аспектами речевой деятельности. Референтные электроды располагались на мочках ушей. Частота дискретизации электрограмм составляла 250 Гц по каждому каналу, полоса пропускания частотных фильтров – 1–70 Гц, использовался режекторный фильтр 50 Гц. По отдельному каналу записывались метки, соответствующие моментам предъявления на циферблате слов, а также информация о том, как следовало произнести слово – вслух или мысленно.

Для анализа электрограмм в апостериорном режиме программно по меткам отбиралось не менее 25 безартефактных ЭЭГ-эпох, соответствующих произнесению каждого слова вслух или мысленно. Для всех отобранных фрагментов ЭЭГ и пар отведений рассчитывались коэффициенты когерентности (КоГ) на частотах гамма-1 (30–45 Гц) и гамма-2 (55–70 Гц) ритмов. Выбор для анализа высокочастотного диапазона был обусловлен тем, что, как это было показано ранее [4, 27, 28], наиболее информативные признаки для разделения паттернов активности мозга, связанных с речью, регистрируются именно в области высоких (30–200 Гц) ЭЭГ-частот.

Массивы вычисленных значений КоГ подвергались Z-преобразованию для приближения к нормальному распределению. Сравнительный анализ массивов полученных значений, соответствующих мысленному произнесению слов, проводился с использованием многофакторного дисперсионного анализа MANOVA FACTORIAL в рамках генеральных линейных моделей с использованием программного пакета Statistica 8. Дизайн анализа включал факторы «Гендер» (уровни: юноши, девушки), «Обследуемые» (уровни: 20 чел.), «Состояние» (уровни: покой, вверх, вниз, вправо, влево, вперед, назад), «Тип произнесения» (уровни: вслух, мысленно), «Локализация» (уровни: ЛПИ, ПП). Зависимыми переменными являлись значения КоГ для всех пар отведений. Равенство дисперсий оценивалось с использованием Levene's test ($F=506,5 \pm 10,5$ при $p < (0,002 \pm 0,01)$).

Результаты и обсуждение. Проведенные нами ранее исследования с использованием аналогичной методики показали, что при мыс-

ленном проговаривании слов в ЭЭГ практически не регистрируются мышечные артефакты [29]. Это позволяет анализировать и трактовать наблюдаемые в ЭЭГ гендерные различия, в т.ч. в области гамма-частот, исключительно в связи с речевой деятельностью.

В состоянии покоя средние значения КоГ ЭЭГ, рассчитанные для гамма-частот и всех пар отведений, составили $0,61 \pm 0,02$. Статистически значимые различия между обследуемыми отсутствовали, причем как при попарном сравнении, так и при сравнении гендерных групп. Различия отсутствовали и между показателями когерентности гамма-1- и гамма-2-частот, причем практически по всем парам отведений (рис. 1) как у девушек, так и у юношей.

С учетом отсутствия различий в показателях КоГ гамма-1- и гамма-2-частот дальнейший анализ проводился совместно для обоих частотных диапазонов.

Вербальная деятельность сопровождалась достоверным повышением уровня когерент-

ности ($df=82$, $t=3,7$, $p<0,001$), причем в ЭЭГ юношей более выражено, чем в ЭЭГ девушек: $0,77 \pm 0,02$ и $0,67 \pm 0,01$ соответственно ($F(21, 1372)=79,7$, $p<0,00$).

Анализ внутриполушарной когерентности показал наличие различий как по фактору «Гендер» ($F(21, 980)=80,1$, $p<0,00$), так и по фактору «Латеральность» ($F(21, 980)=50,3$, $p<0,00$), а также на уровне их взаимодействия ($F(21, 980)=42,2$, $p<0,00$). Указанные различия были связаны с тем, что при мысленном произнесении слов (по сравнению с состоянием покоя) уровень когерентности ЭЭГ у юношей был достоверно выше в парах отведений левого полушария ($F(21, 1372)=30,5$, $p<0,00$), тогда как у девушек – в парах отведений правого полушария ($F(21, 1372)=26,7$, $p<0,00$) (рис. 1). Гендерные различия наблюдались и во внутриполушарной когерентности, причем в левом полушарии они были несколько более выражены (левое полушарие – $F(21, 1372)=60,03$, $p<0,00$, правое полушарие – $F(21, 1372)=36,3$, $p<0,00$).

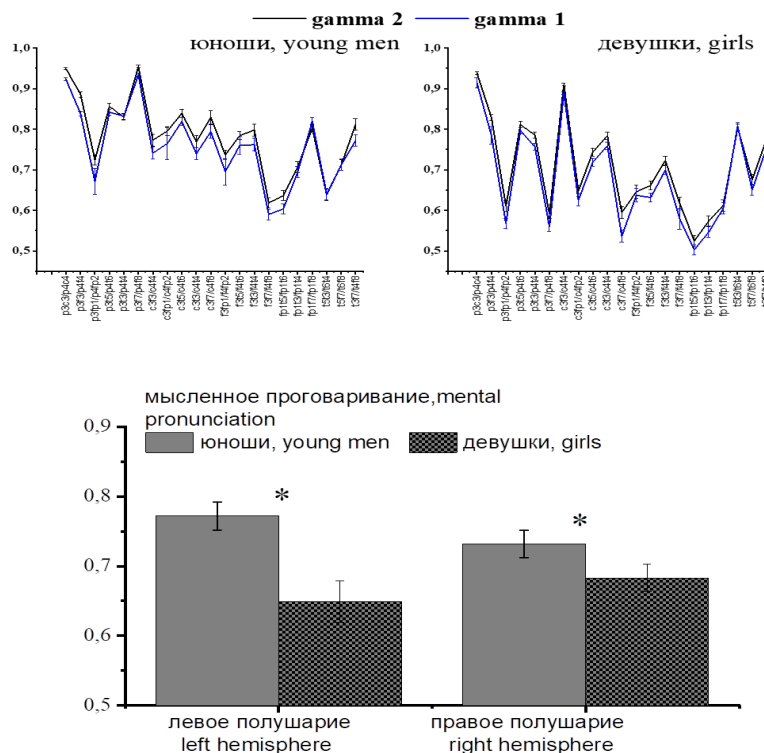


Рис. 1. Средние значения КоГ ЭЭГ юношей и девушек в парах отведений левого и правого полушарий при мысленном произнесении слов (по оси Y – значения КоГ, вертикальные линии – ошибки средних, * – достоверные различия ($p<0,05$))

Fig. 1. Average CoG EEG values in boys and girls in pairs of leads of the left and right hemispheres during mental pronunciation of words (Y axis – CoG values; vertical lines – mean errors, * – the differences are significant ($p<0.05$))

Анализ значений КоГ ЭЭГ, зарегистрированной при мысленном произнесении разных слов, проводился с использованием процедур попарного (Planned Comps) и множественного (Tukey's test) сравнения. Различия в паттернах когерентности ЭЭГ, ассоциированных с разными словами, у юношей имели место для пар отведений как левого, так и правого полушарий, тогда как у девушек – только правого. При этом как у девушек, так и у юношей достоверно различались одни и те же пары слов

(рис. 2): вверх – назад (девушки – $F(21, 940)=22,6$, $p<0,00$; юноши – $F(21, 940)=2,2$, $p<0,002$), вниз – назад (девушки – $F(21, 940)=8,5$, $p<0,003$; юноши – $F(21, 940)=1,7$, $p<0,02$), влево – назад (девушки – $F(21, 940)=16,2$, $p<0,00006$; юноши – $F(21, 940)=3,2$, $p<0,00003$), вверх – вправо (девушки – $F(21, 940)=5,8$, $p<0,01$; юноши – $F(21, 940)=1,8$, $p<0,001$). Кроме того, у девушек различия обнаруживались в паре слов «вправо – назад» ($F(21, 940)=5,4$, $p<0,02$).

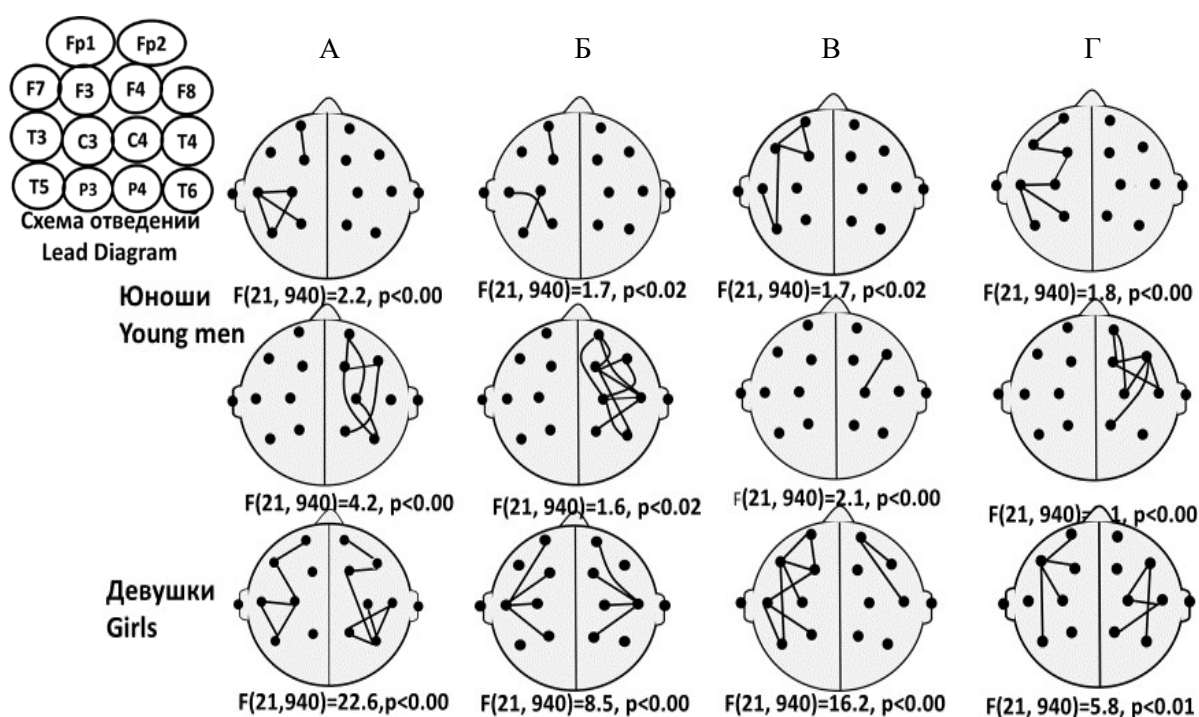


Рис. 2. Топография пар отведений ЭЭГ, позволяющих дискриминировать слова, обозначающие направления в пространстве, при их мысленном произнесении юношами и девушками: А) вверх – назад; Б) вниз – назад; В) влево – назад; Г) вверх – вправо

Fig. 2. Topography of EEG derivation pairs, which makes it possible to discriminate words denoting direction. The words are mentally pronounced by boys and girls: A – “Up-Back”, B – “Down-Back”, C – “Left-Back”, D – “Up-Right”

Анализ пространственной структуры пар отведений, позволяющих дискриминировать мысленно произносимые слова, показал, что в левом полушарии она включает ряд речевых зон, а именно: IFG (inferior frontal gyrus), STG (superior temporal gyrus) и MTG (middle temporal gyrus), а в правом – как гомологичные области, так и ряд других [30]. При этом если у юношей паттерн отведений, дискрими-

нирующий слова, включал лишь 15 % пар отведений одного из полушарий, то у девушек – 27 % пар отведений двух полушарий.

Ранее нами [4] была продемонстрирована возможность идентификации паттернов ЭЭГ, специфичных для речевой деятельности, в частности для внутренней речи. На такую возможность указывают и другие авторы [31]. Однако нами была исследована лишь группа

юношей, а вопрос о гендерных различиях оставался открытым. Анализ литературы указывает на наличие гендерных различий как в реализации вербальных функций структурами мозга, так и в возникающей при этом его биоэлектрической активности.

Приведенные выше результаты подтверждают наличие гендерных различий при мысленном произнесении слов, обозначающих направления в пространстве. Во-первых, повышение когерентности в этих условиях (по сравнению с состоянием покоя) было более выражено на гамма-частотах в ЭЭГ юношей. Во-вторых, мысленное произнесение слов девушками требовало синхронизации активности связанных с речевыми процессами областей не только левого полушария (что характерно для юношей), но и правого. Наконец, различие мысленно произносимых слов у юношей имело место при анализе когерентности ЭЭГ пар отведений как левого, так и правого полушарий, тогда как у девушек – только на основе одновременного учета пар отведений из разных полушарий.

Изучение взаимосвязи топологии и взаимодействия сетей мозга с различными аспектами вербальной деятельности в последнее десятилетие активно ведется с использованием метода фМРТ и технологий нейровизуализации [32, 33], которые, однако, достаточно сложно использовать в системах ИМК, ориентированных на широкий круг конечных пользователей. Результаты этих исследований показали, что области неокортекса, связанные с воспроизведением и пониманием реальной речи, локализованы как в левом, так и правом полушариях мозга [33]. При этом произнесение слов требует активации не только моторной коры, но также областей, связанных со слуховым восприятием, семантической обработкой и др., вследствие чего складывающаяся интеграция включает целый ряд неокортикальных регионов, в частности верхнюю и среднюю височные извилины, височный полюс, угловую извилину, височно-теменное соединение, нижнюю лобную извилину, премоторную и медиальную префронтальную кору, островок, предклинье, таламус и хвостатое ядро [33]. Контроль воспроизведения речи реализуется сетями, ответственными за соб-

ственно произнесение и понимание речи, – бороздой Хешля, теменной и дополнительной моторной корой, за собственно воспроизведение – сетями левой задней и вентральной передней теменной доли [32], а также специфической левосторонней лобно-височно-теменной сетью, которая активируется во время повествовательной речи [34]. В целом есть основания полагать, что функциональные связи между областями неокортекса, которые находят отражение в показателях когерентности, обеспечивают формирование не только состояния бодрствования (в т.ч. покоя, *resting-state network*, RSN), но и речевых процессов (*speech production network*, SPN), в частности внутренней речи. Показано, что первые из них преимущественно связаны с зонами правого полушария, тогда как вторые – с зонами левого [35], что, по-видимому, и определяет сдвиг связности процессов, регистрируемых в ЭЭГ, от правого полушария в покое к левому в условиях речевой деятельности [34], а также сложные взаимодействия глобальных мозговых сетей, контролирующих воспроизведение речи [35].

В рамках указанных представлений полученные нами результаты могут быть интерпретированы следующим образом. В левом полушарии юношей-правшей при мысленном проговаривании слов активируется нейронная сеть, контролирующая воспроизведение речи (SPN). При этом в правом полушарии сохраняются активными сети, контролирующие уровень бодрствования (RSN). Структура обеих сетей позволяет различать ряд мысленно произносимых юношами слов, обозначающих направления в пространстве. У девушек, для которых, как известно, в значительной степени характерна образная стратегия мышления [12], реализация которой требует привлечения ресурсов обоих полушарий, такое различие возможно только на основе анализа как лево-, так и правополушарной когерентности гамма-частот. При решении практических задач, связанных с формированием в технологии ИМК команд управления на основе паттернов когерентности ЭЭГ, ассоциированных с внутренней речью, паттерн отведений, таким образом, должен учитывать гендерную принадлежность пользователя.

Выводы. Экспериментально показано наличие гендерных различий в показателях когерентности ЭЭГ, регистрируемой при мысленном проговаривании юношами и девушками слов, обозначающих направления в пространстве.

1. Уровень когерентности гамма-частот при мысленном произнесении слов, обозначающих направления в пространстве, более существенно повышается в ЭЭГ юношей.

2. Специфические паттерны когерентности ЭЭГ, позволяющие осуществлять дискриминацию мысленно произносимых слов, у

юношей формируются как в левом, так и в правом полушарии, тогда как у девушек такая дискриминация возможна только на основе когерентности гамма-частот, регистрируемых от отведений как левого, так и правого полушария.

3. Обнаружение паттернов когерентности ЭЭГ, позволяющих с высокой достоверностью различать мысленно произносимые слова, указывает на перспективность использования ассоциированных с внутренней речью паттернов когерентности в системах ИМК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 20-19-00627 «Разработка стимул-независимой модели интерфейса «Мозг-компьютер» для реабилитации людей с ограниченными возможностями».

Литература

1. Выготский Л.С. Мышление и речь: сборник. Москва; 2020. 250.
2. Martin S., Millán José del R., Knight R., Brian T., Pasley N. The use of intracranial recordings to decode human language: Challenges and opportunities. *Brain & Language*. 2019; 193: 73–83.
3. Cooney C., Folli R., Coyle D. Neurolinguistics research advancing development of a direct-speech brain-computer interface. *IScience*. 2018; 8: 103–125.
4. Кирой В.Н., Бахтин О.М., Миняева Н.Р., Лазуренко Д.М., Асланян Е.В., Кирой П.И. Электрографические корреляты внутренней речи. *Журн. высш. нерв. деят.* 2015; 65 (5): 616–625.
5. Kirov V.N., Bakhtin O.M., Krivko E.M., Lazurenko D.M., Aslanyan E.V., Shaposhnikov D.G., Shcherban I.V. Spoken and Inner Speech-related EEG Connectivity in Different Spatial Direction. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2022; 71: 103–224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.103224>.
6. De Lima Xavier L., Hanekamp S., Simonyan K. Sexual dimorphism within brain regions controlling speech production. *Frontiers in neuroscience*. 2019; 13: 795.
7. McGlone J. Sex differences in functional brain asymmetry. *Cortex*. 1978; 14 (1): 122–128.
8. McGlone J. Sex differences in human brain asymmetry: A critical survey. *Behavioral and brain sciences*. 1980; 3 (2): 215–227.
9. Obleser J. Gender differences in functional hemispheric asymmetry during processing of vowels as reflected by the human brain magnetic response. *Neuroscience letters*. 2001; 314 (3): 131–134.
10. Frost J.A. Language processing is strongly left lateralized in both sexes: Evidence from functional MRI. *Brain*. 1999; 122 (2): 199–208.
11. Gong G., He Y., Evans A.C. Brain connectivity: gender makes a difference. *The Neuroscientist*. 2011; 17 (5): 575–591.
12. Боголепова И.Н., Агапов П.А., Малофеева И.Г., Пилецкая И.А. Межполушарная асимметрия передней лимбической области коры мозга человека. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2021; 5: 7–11.
13. Moctezuma L.A., Molinas M. Sex differences observed in a study of EEG of linguistic activity and resting-state: Exploring optimal EEG channel configurations. *7th International Winter Conference on Brain-Computer Interface (BCI)*. 2019; 6: 1–6.
14. Hirnstein M., Hugdahl K., Hausmann M. Cognitive sex differences and hemispheric asymmetry: A critical review of 40 years of research. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*. 2019; 24 (2): 204–252.
15. Ingalthalikar M. Reply to Joel and Tarrasch: On misreading and shooting the messenger. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014; 111 (6): E638.

16. Scheuringer A., Harris T.A., Pletzer B. Recruiting the right hemisphere: Sex differences in inter-hemispheric communication during semantic verbal fluency. *Brain and Language*. 2020; 207.
17. Gur R.C., Alsop D., Glahn D., Petty R., Swanson C.L., Maldjian J.A. An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain Lang*. 2000; 74: 157–170.
18. Packheiser J. A large-scale estimate on the relationship between language and motor lateralization. *Scientific reports*. 2020; 10 (1): 1–10.
19. Lenroot R.K., Giedd J.N. Sex differences in the adolescent brain. *Brain and cognition*. 2010; 72 (1): 46–55.
20. Hiscock M. Is there a sex difference in human laterality? II. An exhaustive survey of visual laterality studies from six neuropsychology journals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1995; 17 (4): 590–610.
21. Вольф Н.В. Половые различия функциональной организации процессов полушарной обработки речевой информации. Ростов-на-Дону: ЦВБП; 2000. 240.
22. Langrova J. Gender impact on electrophysiological activity of the brain. *Physiological research*. 2012; 61.
23. Thornton D. Sex differences in early sensorimotor processing for speech discrimination. *Scientific reports*. 2019; 9 (1): 1–13.
24. Peper J.S. Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36 (8): 1101–1113.
25. Sato M. The neurobiology of sex differences during language processing in healthy adults: A systematic review and a meta-analysis. *Neuropsychologia*. 2020; 140.
26. Qureshi M.N.I. Multiclass classification of word imagination speech with hybrid connectivity features. *Transactions on Biomedical Engineering*. 2017; 65 (10): 2168–2177.
27. Martin S. Decoding spectrotemporal features of overt and covert speech from the human cortex. *Frontiers in neuroengineering*. 2014; 7: 14.
28. Muller L. Spatial resolution dependence on spectral frequency in human speech cortex electrocorticography. *Journal of neural engineering*. 2016; 13 (5): 056013.
29. Бахтин О.М., Кривко Е.М., Кирой В.Н. Электромиографические компоненты, ассоциированные с внутренней речью. *Журнал медико-биологических исследований*. 2020; 8 (2): 111–120.
30. Friederici A.D. The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiological reviews*. 2011; 91 (4): 1357–1392.
31. Vorontsova D. Silent EEG-Speech Recognition Using Convolutional and Recurrent Neural Network with 85 % Accuracy of 9 Words Classification. *Sensors*. 2021; 21 (20): 6744.
32. Simmonds A.J. Parallel systems in the control of speech. *Human brain mapping*. 2014; 35 (5): 1930–1943.
33. Silbert L.J. Coupled neural systems underlie the production and comprehension of naturalistic narrative speech. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014; 111 (43): E4687–E4696.
34. Geranmayeh F. Overlapping networks engaged during spoken language production and its cognitive control. *Journal of Neuroscience*. 2014; 34 (26): 8728–8740.
35. Simonyan K., Fuertinger S. Speech networks at rest and in action: interactions between functional brain networks controlling speech production. *Journal of neurophysiology*. 2015; 113 (7): 2967–2978.

Поступила в редакцию 24.01.2022; принята 03.03.2022.

Авторский коллектив

Кривко Елена Михайловна – младший научный сотрудник Научно-исследовательского технологического центра нейротехнологий, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». 344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, 194; e-mail: ele5484@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9003-4690>.

Бахтин Олег Маркович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского технологического центра нейротехнологий, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». 344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, 194; e-mail: bachto@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2164-7885>.

Кирой Валерий Николаевич – профессор, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательского технологического центра нейротехнологий, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». 344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, 194; e-mail: kirov@sfsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3560-9935>.

Лазуренко Дмитрий Михайлович – ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского технологического центра нейротехнологий, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». 344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, 194; e-mail: dmlazurenko@sfedu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8704-1275>.

Шапошников Дмитрий Григорьевич – ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского технологического центра нейротехнологий, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». 344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, 194; e-mail: dgshaposhnikov@sfedu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1797-6232>.

Образец цитирования

Кривко Е.М., Бахтин О.М., Киroy В.Н., Лазуренко Д.М., Шапошников Д.Г. Организация мозговой активности при мысленном проговаривании слов у мужчин и женщин. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 81–91. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-81-91.

ORGANIZATION OF BRAIN ACTIVITY IN MEN AND WOMEN DURING MENTAL PRONUNCIATION OF WORDS

E.M. Krivko, O.M. Bakhtin, V.N. Kiroy, D.M. Lazurenko, D.G. Shaposhnikov

Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

The purpose of the study is to examine gender differences associated with the mental pronunciation of words in EEG coherence patterns.

Materials and Methods. The authors studied the impact of gender differences on the characteristics of EEG spatial synchronization patterns associated with the mental pronunciation of words denoting direction: up, down, left, right, forward, backward. The study enrolled 10 boys and 10 girls, aged 21±3.

Results. The dominance of the left hemisphere was observed in young men, while the right hemisphere dominated in girls. Specific patterns of EEG coherence are formed in both left and right hemispheres. Discrimination of mentally pronounced words according to the EEG coherence values in young men is effectively implemented according to coherence patterns, which form separately in both left and right hemispheres, whereas in girls the coherence patterns of both hemispheres should be taken into account. Gender peculiarities in the structural and functional organization of the brain and the characteristics of its bioelectrical activity should not be underestimated, in particular, when developing a BCI based on EEG and inner speech. It is known that the internal (mental) pronunciation of words is reflected both in the cortical and superficially recorded bioelectrical activity of the brain. EEG recording of the activity has obvious advantages. However, so far little is known about manifestation of inner speech and its characteristics with respect to gender.

Conclusion. The results obtained confirm gender differences in the EEG characteristics of the brain during the mental pronunciation of words denoting directions.

Key words: EEG, verbal activity, coherence, gender characteristics, inner speech.

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

The work is supported by the Russian Science Foundation grant No. 20-19-00627 “Development of a stimulus-independent model of the Brain-Computer interface for the rehabilitation of people with disabilities”.

References

1. Vygotskiy L.S. *Myshlenie i rech': sbornik* [Thinking and speech: Collection]. Moscow; 2020. 250 (in Russian).
2. Martin S., Millán José del R., Knight R., Brian T., Pasley N. The use of intracranial recordings to decode human language: Challenges and opportunities. *Brain & Language*. 2019; 193: 73–83.
3. Cooney C., Folli R., Coyle D. Neurolinguistics research advancing development of a direct-speech brain-computer interface. *IScience*. 2018; 8: 103–125.
4. Kiroy V.N., Bakhtin O.M., Minyaeva N.R., Lazurenko D.M., Aslanyan, E.V., Kiroy R.I. Elektrograficheskie korrelyaty vnutrenney rechi [Electrographic correlates of inner speech]. *Zhurn. vyssh. nerv. deyat.* 2015; 65 (5): 616–625 (in Russian).

5. Kiroy V.N., Bakhtin O.M., Krivko E.M., Lazurenko D.M., Aslanyan E.V., Shaposhnikov D.G., Shcherban I.V. Spoken and Inner Speech-related EEG Connectivity in Different Spatial Direction. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2022; 71: 103–224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.103224>.
6. De Lima Xavier L., Hanekamp S., Simonyan K. Sexual dimorphism within brain regions controlling speech production. *Frontiers in neuroscience*. 2019; 13: 795.
7. McGlone J. Sex differences in functional brain asymmetry. *Cortex*. 1978; 14 (1): 122–128.
8. McGlone J. Sex differences in human brain asymmetry: A critical survey. *Behavioral and brain sciences*. 1980; 3 (2): 215–227.
9. Obleser J. Gender differences in functional hemispheric asymmetry during processing of vowels as reflected by the human brain magnetic response. *Neuroscience letters*. 2001; 314 (3): 131–134.
10. Frost J.A. Language processing is strongly left lateralized in both sexes: Evidence from functional MRI. *Brain*. 1999; 122 (2): 199–208.
11. Gong G., He Y., Evans A.C. Brain connectivity: gender makes a difference. *The Neuroscientist*. 2011; 17 (5): 575–591.
12. Bogolepova I.N., Agapov P.A., Malofeeva I.G., Piletskaya I.A. Mezhpolutsharnaya asimmetriya peredney limbicheskoy oblasti kory mozga cheloveka [Interhemispheric asymmetry of the anterior limbic cortex]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2021; 5: 7–11 (in Russian).
13. Moctezuma L.A., Molinas M. Sex differences observed in a study of EEG of linguistic activity and resting-state: Exploring optimal EEG channel configurations. *7th International Winter Conference on Brain-Computer Interface (BCI)*. 2019; 6: 1–6.
14. Hirnstein M., Hugdahl K., Hausmann M. Cognitive sex differences and hemispheric asymmetry: A critical review of 40 years of research. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*. 2019; 24 (2): 204–252.
15. Ingallhalikar M. Reply to Joel and Tarrasch: On misreading and shooting the messenger. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014; 111 (6): E638.
16. Scheuringer A., Harris T.A., Pletzer B. Recruiting the right hemisphere: Sex differences in inter-hemispheric communication during semantic verbal fluency. *Brain and Language*. 2020; 207.
17. Gur R.C., Alsop D., Glahn D., Petty R., Swanson C.L., Maldjian J.A. An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain Lang*. 2000; 74: 157–170.
18. Packheiser J. A large-scale estimate on the relationship between language and motor lateralization. *Scientific reports*. 2020; 10 (1): 1–10.
19. Lenroot R.K., Giedd J.N. Sex differences in the adolescent brain. *Brain and cognition*. 2010; 72 (1): 46–55.
20. Hiscock M. Is there a sex difference in human laterality? II. An exhaustive survey of visual laterality studies from six neuropsychology journals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1995; 17 (4): 590–610.
21. Vol'f N.V. Polovye razlichiya funktsional'noy organizatsii protsessov polusharnoy obrabotki rechevoy informatsii [Gender differences in the functional organization of the hemispheric processing of speech information]. Rostov-na-Donu: TsVVR; 2000. 240 (in Russian).
22. Langrova J. Gender impact on electrophysiological activity of the brain. *Physiological research*. 2012; 61.
23. Thornton D. Sex differences in early sensorimotor processing for speech discrimination. *Scientific reports*. 2019; 9 (1): 1–13.
24. Peper J.S. Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psycho-neuroendocrinology*. 2011; 36 (8): 1101–1113.
25. Sato M. The neurobiology of sex differences during language processing in healthy adults: A systematic review and a meta-analysis. *Neuropsychologia*. 2020; 140.
26. Qureshi M.N.I. Multiclass classification of word imagination speech with hybrid connectivity features. *Transactions on Biomedical Engineering*. 2017; 65 (10): 2168–2177.
27. Martin S. Decoding spectrotemporal features of overt and covert speech from the human cortex. *Frontiers in neuroengineering*. 2014; 7: 14.
28. Muller L. Spatial resolution dependence on spectral frequency in human speech cortex electrocorticography. *Journal of neural engineering*. 2016; 13 (5): 056013.
29. Bakhtin O.M., Krivko E.M., Kiroy V.N. Elektromiograficheskie komponenty, assotsiirovannye s vnutrenney rech'yu [Electromyographic components associated with inner speech]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2020; 8 (2): 111–120 (in Russian).

30. Friederici A.D. The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiological reviews*. 2011; 91 (4): 1357–1392.
31. Vorontsova D. Silent EEG-Speech Recognition Using Convolutional and Recurrent Neural Network with 85 % Accuracy of 9 Words Classification. *Sensors*. 2021; 21 (20): 6744.
32. Simmonds A.J. Parallel systems in the control of speech. *Human brain mapping*. 2014; 35 (5): 1930–1943.
33. Silbert L.J. Coupled neural systems underlie the production and comprehension of naturalistic narrative speech. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014; 111 (43): E4687–E4696.
34. Geranmayeh F. Overlapping networks engaged during spoken language production and its cognitive control. *Journal of Neuroscience*. 2014; 34 (26): 8728–8740.
35. Simonyan K., Fuertinger S. Speech networks at rest and in action: interactions between functional brain networks controlling speech production. *Journal of neurophysiology*. 2015; 113 (7): 2967–2978.

Received 24 January 2022; accepted 03 March 2022.

Information about the authors

Krivko Elena Mikhaylovna, Junior Researcher, Research Technological Center for Neurotechnologies, Southern Federal University. 344090, Russia, Rostov-on-Don, Stachki Ave., 194; e-mail: ele5484@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9003-4690>.

Bakhtin Oleg Marksovich, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Research Technological Center for Neurotechnologies, Southern Federal University. 344090, Russia, Rostov-on-Don, Stachki Ave., 194; e-mail: bachto@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2164-7885>.

Kiroy Valeriy Nikolaevich, Professor, Doctor of Sciences (Biology), Chief Researcher, Head of the Research Technological Center for Neurotechnologies, Southern Federal University. 344090, Russia, Rostov-on-Don, Stachki Ave., 194; e-mail: kiroy@sfedu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3560-9935>.

Lazurenko Dmitriy Mikhaylovich, Leading Researcher, Research Technological Center for Neurotechnologies, Southern Federal University. 344090, Russia, Rostov-on-Don, Stachki Ave., 194; e-mail: dmlazurenko@sfedu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8704-1275>.

Shaposhnikov Dmitriy Grigor'evich, Leading Researcher, Research Technological Center for Neurotechnologies, Southern Federal University. 344090, Russia, Rostov-on-Don, Stachki Ave., 194; e-mail: dgshaposhnikov@sfedu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1797-6232>.

For citation

Krivko E.M., Bakhtin O.M., Kiroy V.N., Lazurenko D.M., Shaposhnikov D.G. Organizatsiya mozgovoy aktivnosti pri myslennom progovarivanii slov u muzhchin i zhenshchin [Organization of brain activity in men and women during mental pronunciation of words]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 2: 81–91. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-81-91 (in Russian).

УДК 616-003.23:377.5

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-92-101

ИЗМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ОБУЧАЮЩИХСЯ РАБОЧИМ ПРОФЕССИЯМ В ПРОЦЕССЕ ПРОХОЖДЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

О.В. Киёк, В.М. Покровский

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия

Цель – оценка изменений антиоксидантного статуса ротовой жидкости обучающихся профессии «станочник деревообрабатывающих станков» в процессе прохождения производственной практики.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием 24 обучающихся учреждения среднего профессионального образования мужского пола в возрасте 18–19 лет.

До и после прохождения 3-месячного курса производственной практики в ротовой жидкости учащихся определяли общую антиоксидантную активность, активность ферментов системы антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также содержание ТБК-активных продуктов, ключевым среди которых является продукт перекисного окисления липидов – малоновый диальдегид.

Результаты. После прохождения производственной практики в ротовой жидкости обучающихся установлено повышение супероксиддисмутазной и каталазной активности в 3,6 и 6,7 раза соответственно относительно исходных показателей, а также снижение активности глутатионпероксидазы в 5,3 раза. Выявленные изменения наблюдались на фоне сохранения общего баланса про- и антиоксидантов в ротовой жидкости.

Выводы. Полученные данные подтвердили, что прохождение производственной практики сопровождается стрессом, в частности развивается окислительный стресс, основные проявления которого, однако, компенсируются усилением активности ферментов системы антирадикальной защиты. Выявленные изменения свидетельствуют о необходимости оценки состояния системы неспецифической резистентности у данной категории учащихся в процессе прохождения практики и проведения его коррекции. Неинвазивный характер исследования рассматриваемой биологической жидкости обуславливает перспективность использования метода в мониторинге метаболизма студентов в процессе обучения или прохождения практики.

Ключевые слова: учащиеся, производственная практика, ротовая жидкость, антиоксидантный статус, окислительный стресс.

Введение. Интенсификация учебной нагрузки на подростков, обучающихся рабочим профессиям, в процессе прохождения ими производственной практики, а также воздействие неблагоприятных производственных факторов отражаются изменениями физиологических и биохимических систем [1, 2].

Современный взгляд на персонализированную профилактическую медицину диктует необходимость выбора методов исследований, позволяющих своевременно и объективно оценивать ответную реакцию организма учащихся на воздействие неблагоприятных производственных факторов в условиях производственной практики [3].

Одним из звеньев системы неспецифической резистентности, обеспечивающей ответ организма на широкий спектр стрессорных повреждающих факторов за счет реализации ряда универсальных механизмов, является система антиоксидантной защиты [4–6].

Антиоксидантная система – многоуровневый и многокомпонентный механизм защиты от повреждающего действия свободных радикалов и реактивных молекул-окислителей [7, 8].

Развивающийся при многих патологических процессах и при дезадаптации окислительный стресс представляет собой типовой патологический процесс, характеризующийся активизацией свободнорадикальных процес-

сов на фоне ослабления протективного действия антиоксидантных факторов [9–13]. Имеются сведения о влиянии вредных производственных факторов на работу оксидантных и антиоксидантных систем организма [14, 15].

В последнее время для мониторинга состояния окислительного метаболизма у разных групп испытуемых используют определение показателей ротовой жидкости [16].

Показано, что при отсутствии стоматологической патологии состояние прооксидантно-антиоксидантной системы ротовой жидкости достаточно адекватно отражает состояние окислительного гомеостаза на системном уровне [17, 18]. Неинвазивный характер анализа рассматриваемой биологической жидкости обуславливает ее использование в мониторинге состояния метаболизма студентов в процессе обучения или прохождения практики как наиболее оправданное [19–21]. Поэтому перспективным направлением является оценка возможности лабораторных исследований показателей ротовой жидкости обучающихся для своевременного выявления процессов дезадаптации в процессе прохождения производственной практики и для профилактики их осложнений. Среди лабораторных показателей, заслуживающих внимания, особое место занимают маркеры окислительного стресса.

В доступной литературе данных об антиоксидантном статусе ротовой жидкости учащихся при прохождении производственной практики в процессе обучения рабочим профессиям в современных условиях обнаружено мало.

Цель исследования. Оценить изменения антиоксидантного статуса ротовой жидкости обучающихся профессии «станочник деревообрабатывающих станков» в процессе прохождения ими производственной практики.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием 24 обучающихся учреждения среднего профессионального образования. Все они обучались профессии «станочник деревообрабатывающих станков» (3-й курс) и были представлены лицами мужского пола. Возраст испытуемых лиц на момент исследования составлял 18–19 лет.

В процессе производственной практики обучающиеся станочники деревообрабатывающих станков выполняют следующие виды

работ: работа ручным инструментом – пиление, строгание, разметка, сверление, резание, долбление, сборка, склеивание, зачистка, раскрой, шлифование, крашение изделия; работа на станках – продольный и поперечный раскрой древесины, крупноразмерных плит и щитов, криволинейное пиление, фрезерование, базирование, сверление, строгание, долбление, вытачивание; столярное соединение деталей (сухим методом и склеиванием). При склеивании используются костный, казеиновый, карбамидный и поливинилацетатный клеи, в качестве растворителя – скипидар. Рабочая поза – стоя (до 60 % времени занятий). Кроме того, в процессе выполнения работы учащиеся осуществляют наклоны корпуса тела более 30° для подъема обрабатываемых деталей и установки их на станок, а также съема готовых изделий и укладки их на паллеты. На учащихся оказывают воздействие производственные вредности: вдыхание древесной пыли, выделяющейся при обработке древесины; вдыхание паров клеев и лаков; наличие интенсивного шума и вибрации, источниками которых являются деревообрабатывающие станки, электродвигатели и подвижные части технологических линий (уровень шума на рабочих местах в деревообрабатывающем цеху производственного обучения превышает 80 дБА). Длительность практики составляет 3 мес.

Критерием исключения было обозначено наличие стоматологических заболеваний, хронических заболеваний в стадии обострения или острых заболеваний по данным осмотра специалистами соответствующего профиля. Так как на момент повторного сбора ротовой жидкости четверо участников заболели острыми респираторными заболеваниями и были исключены из исследования, в исследовании учитывали данные только 20 испытуемых.

Ротовую жидкость собирали в начале производственной практики и по ее окончании методом сплевывания в объеме 3–4 мл в чистые пробирки из полимерного материала. Сбор биологического материала осуществляли всегда в аналогичных условиях: в 9–10 ч утра, в период максимальной секреции слюны, после предварительного (за 30 мин до сбора ротовой жидкости) ополаскивания полости рта дистил-

лированной водой. За 2 ч до сбора биожидкости исключались: чистка зубов, прием пищи, табакокурение и другие вмешательства, способные модифицировать состав слюны [18]. Так как состав ротовой жидкости в значительно большей степени подвержен колебаниям, чем, например, состав крови, в начале и в конце исследования производили трехкратный забор биожидкости – три дня подряд в аналогичных условиях, после чего в расчет брали среднее значение каждого обучающегося.

Полученную ротовую жидкость центрифугировали в течение 15 мин при 2600 g, для дальнейших лабораторных исследований отбирали чистый прозрачный супернатант, а осадок утилизировали. В биожидкости определяли общую антиоксидантную активность (АОА), активность ферментов системы антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также содержание ТБК-активных продуктов, ключевым среди которых является продукт перекисного окисления липидов – малоновый диальдегид. Общую антиоксидантную активность определяли с помощью железо-восстанавливающего способа (FRAP), включающего инкубацию биожидкости с раствором, содержащим ионы железа (+3), восстанавливающиеся до состояния степени окисления +2. Ионы железа (+2) в свою очередь дают интенсивно окрашенный комплекс с 2,2'-дипиридиллом, оптическая плотность которого пропорциональна содержанию антиоксидантов [22]. Для выполнения данной методики проводили инкубацию образца ротовой жидкости (0,1 мл) в реакционной смеси, содержащей Fe^{+3} и 2,2'-дипиридил в ацетатном буфере с pH 3,6 в течение 60 мин. После чего измеряли оптическую плотность раствора по сравнению с холостой пробой, содержащей деионизированную воду вместо биожидкости. Выражали общую АОА в мМ раствора аскорбиновой кислоты, принятого за стандарт.

Активность ферментов определяли кинетическими способами. Активность супероксиддисмутазы определяли по ингибированию аутоокисления кверцетина в системе с генерацией супероксидного анион-радикала. Для этого в реакционную смесь, содержащую квер-

цетин и ротовую жидкость в фосфатном буфере (pH 8,35) с азидом натрия и ЭДТА, вносили раствор N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина. Скорость окисления кверцетина отслеживали в течение 10 мин при 406 нм. Результаты исследования активности СОД выражали в процентах, отражающих степень подавления окисления кверцетина в опытной пробе по отношению к контрольной пробе, содержащей дистиллированную воду вместо биожидкости.

Каталазную активность определяли по скорости разрушения пероксида водорода, содержание которого регистрировали при 260 нм. Для этого 200 мкл гемолизата эритроцитов (1:999) вносили в 2,5 мл 0,3 % раствора пероксида водорода в буферном растворе с pH 7,4. Реакцию останавливали через 5 мин внесением 300 мкл 50 % раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУК). Полученные данные корректировали в соответствии с холостой пробой, в которую раствор ТХУК вносили до гемолизата [23].

Активность глутатионпероксидазы определяли по скорости расходования глутатиона в реакции восстановления гидропероксида трет-бутила. Для этого к 0,73 мл буферного раствора pH 8,5, содержащего восстановленный глутатион (1,5 мг/мл) и азид натрия (0,8 мг/мл), добавляли 200 мкл гемолизата эритроцитов (1:99). Затем инициировали реакцию внесением 50 мкл 0,05 % раствора трет-бутилгидропероксида. Через 10 мин останавливали реакцию ТХУК, в супернатанте после центрифугирования определяли концентрацию неизрасходованного глутатиона по реакции с дитиобис-нитробензойной кислотой [23].

Активность глутатионредуктазы определяли по скорости окисления НАДФН и снижения оптической плотности раствора при 340 нм при восстановлении окисленного глутатиона [23]. Для выполнения методики вносили 50 мкл гемолизата эритроцитов (1:9) к реакционной смеси, состоящей из 1,8 мл буферного раствора pH 7,0, по 0,1 мл окисленной формы глутатиона (12 мг/мл) и НАДФН (1,5 мг/мл). Изменение оптической плотности раствора отслеживали в течение 3 мин.

Содержание ТБК-активных продуктов определяли с использованием наборов реагентов «ТБК-АГАТ» (Россия).

Все исследования проведены с информированного добровольного согласия участников в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации 1964 г.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы StatPlus 7 (AnalystSoft Inc.). Сравнение показателей на 1-м и 2-м этапах исследования осуществляли с использованием непараметрического критерия Уилкоксона для зависимых групп. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Данные были представлены в виде медианы и квартилей. Рисунки представлены в виде диаграмм типа box plot.

Результаты и обсуждение. Анализ показателей окислительного гомеостаза в ротовой жидкости студентов, проходящих производ-

ственную практику, показал развитие статистически значимых изменений, на наш взгляд, отражающих адаптивные перестройки системы антиоксидантной защиты. При этом изменений уровня общей антиоксидантной активности и содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул выявлено не было (табл. 1), что свидетельствует о поддержании общего состояния баланса анти- и прооксидантов на нормальном уровне и, вероятнее всего, не позволяет однозначно судить о развитии окислительного стресса у испытуемых лиц. Однако более детальный анализ показал развитие существенных модификаций функционального состояния ферментного звена системы антиоксидантной защиты.

Таблица 1
Table 1

Изменение показателей состояния баланса про- и антиоксидантной системы ротовой жидкости обучающихся в процессе прохождения практики, Me (p0,25; p0,75)

Changes in prooxidant-and antioxidant system balance of oral fluid parameters in students during the apprenticeship (Me (p0,25; p0,75))

Исследуемые показатели Parameters	Этапы исследования Study phase		p
	I (n=20)	II (n=20)	
АОА, мМ вит. С General antioxidant activity, mM vit C	0,52 (0,48; 0,59)	0,55 (0,42; 0,72)	0,6835
ТБЧ, усл. ед. Thiobarbituric acid, c.u.	0,42 (0,32; 0,57)	0,32 (0,14; 0,43)	0,0926

В частности, анализ изменений активности ферментов системы глутатиона показал значительное снижение активности глутатионпероксидазы – в 5,3 раза, выявленное через 3 мес. после прохождения производственной практики, относительно исходных значений анализируемого показателя (рис. 1). Активность глутатионредуктазы при этом каких-либо изменений не претерпела. Активность ферментов системы глутатиона, как и концентрация самого глутатиона, в ротовой жидкости невелики, однако наличие значительных и статистически значимых изменений активности глутатионпероксидазы – наиболее уязвимо-го звена данной системы, непосредственно

контактирующего с реактивными молекулами, свидетельствует о важной роли данной системы в поддержании редокс-гомеостаза в ротовой полости. Возможно, что в условиях развивающегося дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы данный фермент принимает активное участие в нейтрализации активных форм кислорода, а также уже вторичных радикалов, частично сам повреждается, но скорость его обновления оказывается недостаточной. При этом глутатионредуктаза работает в относительно спокойных условиях, обеспечивая регенерацию небольшого количества глутатиона ротовой жидкости. В любом случае снижение активности глутати-

онпероксидазы не оказывает решающего влияния на общее состояние редокс-гомеостаза в жидкостях полости рта, однако в качестве лабораторного маркера может служить чувстви-

тельным критерием напряжения функционального состояния системы антиоксидантной защиты на этапе компенсации.

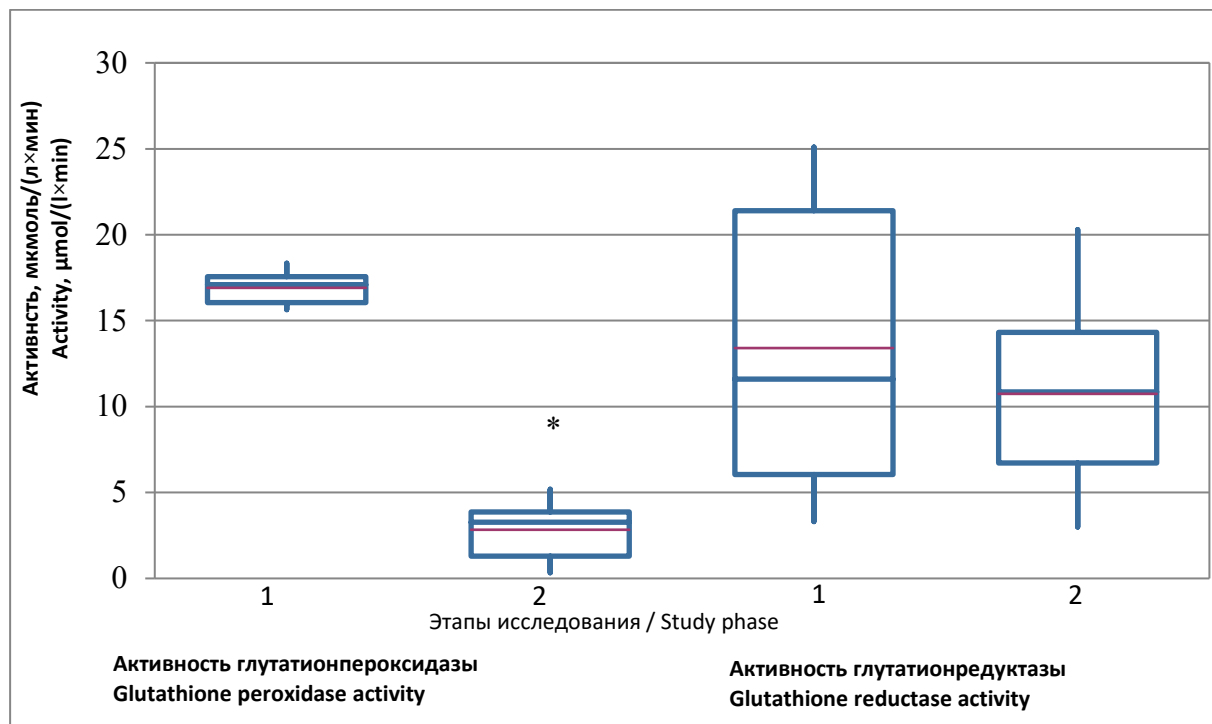


Рис. 1. Изменение активности ферментов системы глутатиона ротовой жидкости обучающихся в процессе прохождения практики
(* – статистически значимые отличия между показателями на 1-м и 2-м этапах исследования ($p \leq 0,05$))

Fig. 1. Changes in the enzyme activity of the glutathione system in the oral fluid of students during the apprenticeship
(* – the differences between the parameters of the 1st and 2nd study phases are statistically significant ($p \leq 0.05$))

Наиболее выраженные изменения были выявлены при анализе активности ферментов первых двух линий антиоксидантной защиты. Активность супероксиддисмутазы и каталазы синхронно увеличивалась в ротовой жидкости испытуемых после прохождения производственной практики (рис. 2). Активность супероксиддисмутазы возросла в 3,6 раза, а ката-

лазная активность ротовой жидкости увеличилась в 6,7 раза относительно исходных значений соответствующих показателей. Вероятно, усиление активности именно этих ферментов и оказывает решающее воздействие на сдерживание развития окислительных нарушений в ротовой жидкости.

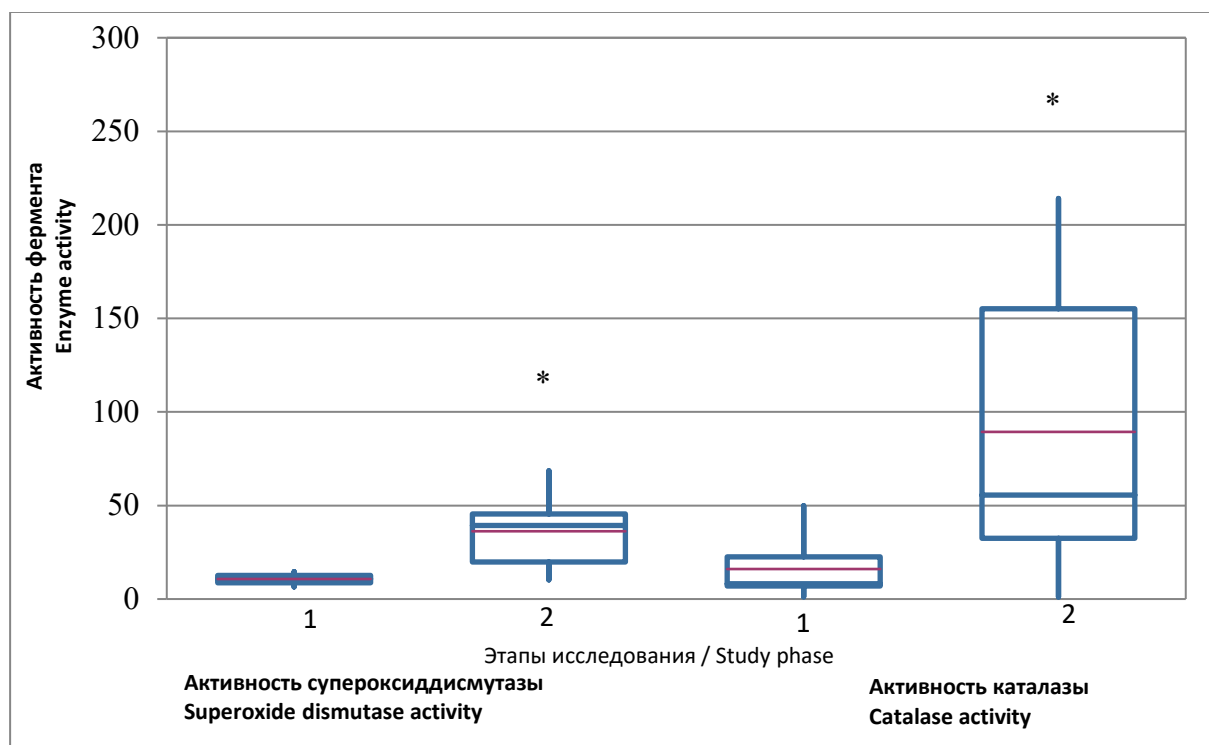


Рис. 2. Изменение активности ферментов антиоксидантной системы ротовой жидкости обучающихся в процессе прохождения практики (* – статистически значимые отличия между показателями на 1-м и 2-м этапах исследования ($p \leq 0,05$); единицы измерения активности супероксиддисмутазы – % ингибирования, активности каталазы – ммоль/(мин·л))

Fig. 2. Changes in the enzymes activity of the antioxidant system in the oral fluid of students during the apprenticeship (* – the differences between the indicators of the 1st and 2nd study phases are statistically significant ($p \leq 0.05$); superoxide dismutase activity – percent of inhibition (%); catalase activity – mmol/(min·l))

Таким образом, выявленные изменения отражают функциональные перестройки ферментов системы антиоксидантной защиты – увеличение супероксиддисмутазной и каталазной активности, снижение активности глутатионпероксидазы на фоне сохранения общего баланса про- и антиоксидантов. Эти изменения можно трактовать как адаптивные, развивающиеся в ответ на окислительный стресс, который в данном случае можно обозначить как компенсированный. Компенсация происходит за счет напряжения функционального состояния ферментного звена антиоксидантной системы.

Заключение. Полученные данные подтвердили, что прохождение производственной практики обучающимися профессии «ста-

ночник деревообрабатывающих станков» является для них стрессом. Развивается окислительный стресс, основные проявления которого компенсируются усилением активности ферментов системы антиоксидантной защиты. Однако выявленные особенности свидетельствуют о необходимости мониторинга состояния системы неспецифической резистентности у данной категории учащихся в процессе прохождения практики и проведения коррекции. При этом инструментом мониторинга может служить оценка лабораторных показателей ротовой жидкости, что ввиду неинвазивности ее забора, отсутствия требований к специализированной подготовке персонала и наличию процедурного кабинета может осуществляться регулярно и дистанционно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Киек О.В., Покровский В.М. Динамика регуляторно-адаптивного статуса учащихся при обучении рабочим профессиям. Гигиена и санитария. 2019; 98 (3): 314–318.
2. Кучма В.Р., Шубочкина Е.И., Янушанец О.И., Чепрасов В.В. Оценка рисков здоровью учащихся профессиональных колледжей в зависимости от характера осваиваемых профессий. Гигиена и санитария. 2019; 98 (11): 1257–1261.
3. Кучма В.Р., Соколова С.Б. Поведенческие риски, опасные для здоровья школьников XXI века: монография. Москва: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2017. 170.
4. Воронина Т.А. Роль оксидативного стресса и антиоксидантов при дезадаптации различного генеза. Фармация и фармакология. 2015; 1: 8–17.
5. Soazig L.L., Gilles S., Martinez M.C., Ramaroson A. Oxidative Stress and Metabolic Pathologies: From an Adipocentric Point of View. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2014; 2014. DOI: 10.1155/2014/908539.
6. European contribution to the study of ROS: A summary of the findings and prospects for the future from the COST action BM1203 (EU-ROS). Redox Biology. 2017; 13: 94–162. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=31043727> (дата обращения: 06.08.2020). DOI: 10.1016/j.redox.2017.05.007.
7. Richard P.U., Duskey J.T., Stolarov S., Spulber M., Palivan C.G. New concepts to fight oxidative stress: nanosized three-dimensional supramolecular antioxidant assemblies. Expert Opin. Drug Deliv. 2015; 12 (9): 1527–1545.
8. Goud A.P., Goud P.T., Diamond M.P., Abu-Soud H.M., Gonik B. Reactive oxygen species and oocyte aging: role of superoxide, hydrogen peroxide, and hypochlorous acid. Free Radic. Biol. Med. 2008; 44 (7): 1295–1304.
9. Алексеенко Е.А., Попов К.А., Быков И.М., Сенеашивили Р.И. Метаболические изменения биохимических показателей на местном и системных уровнях у пациентов с аллергическими заболеваниями. Аллергология и иммунология. 2016; 17 (2): 93–97.
10. Ходос М.Я., Казаков Ян Е., Видревич М.Б., Брайнина Х.З. Окислительный стресс и его роль в патогенезе. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2017; 14 (4): 381–398.
11. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. Redox Biol. 2015; 4: 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
12. Ursini F., Maiorino M., Forman H.J. Redox homeostasis: The Golden Mean of healthy living. Redox Biol. 2016; 8: 205–215.
13. Borys J., Maciejczyk M., Krętowski A.J., Antonowicz B., Ratajczak-Wrona W., Jabłońska E., Załęski P. The Redox Balance in Erythrocytes, Plasma, and Periosteum of Patients with Titanium Fixation of the Jaw. Front. Physiol. 2017; 8: 386. DOI: 10.3389/fphys.2017.00386.
14. Hawley B., Orange C.L., Olsen D.B., Marchese A.J., Volckens J. Oxidative stress and aromatic hydrocarbon response of human bronchial epithelial cells exposed to petro- or biodiesel exhaust treated with a diesel particulate filter. Toxicological Sciences. 2014; 141 (2): 505–514. URL: <https://academic.oup.com/toxsci/article/141/2/505/2511607> (дата обращения: 07.08.2020). DOI: 10.1093/toxsci/kfu147.
15. Умнягина И.А., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Трошин В.В., Колесов С.А., Шерстобитова О.В. Окислительный стресс и антиоксидантная защита у лиц разного возраста, имеющих контакт с вредными производственными факторами. Анализ риска здоровью. 2019; 3: 104–111. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.12.
16. Овчинников А.Н., Дерюгина А.В. Ротовая жидкость как высокоинформативный субстрат неинвазивного исследования процессов липопероксидации и повреждения мышечной ткани у высококвалифицированных спортсменов в условиях физических нагрузок. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (7): 405–408.
17. Конторицкова К.Н., Тихомирова Ю.Р., Овчинников А.Н., Колегова Т.И., Чуркина Н.Н., Кузнецова С.Ю. Использование показателей свободнорадикального окисления в ротовой жидкости в качестве маркеров функционального состояния спортсменов. Современные технологии в медицине. 2017; 9 (3): 82–86.
18. Быков И.М., Алексеенко Е.А., Попов К.А., Быкова Н.И., Овсянникова А.А., Егорова И.А. Перспективы изучения ротовой жидкости в лабораторной диагностике нарушений окислительного метаболизма. Кубанский научный медицинский вестник. 2016; 4 (159): 16–20.

19. Еликова А.В., Серкина Е.А., Цапков П.И. Значение исследований биохимических параметров ротовой жидкости для диагностики учебного стресса у студентов младших курсов. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2017; 3: 65–67.
20. Nunes L.A., Mussavira S., Bindhu O.S. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2015; 25 (2): 177–192. URL: <https://www.biochemia-medica.com/en/journal/25/2/10.11613/BM.2015.018> (дата обращения: 07.08.2020). DOI: 10.11613/bm.2015.018.
21. Al Kawas S., Rahim Z.H., Ferguson D.B. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease. *Arch. Oral Biol.* 2012; 57 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2011.06.013.
22. Benzie I.F., Strain J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Anal. Biochem.* 1996; 239 (1): 70–76. DOI: 10.1006/abio.1996.0292.
23. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии: справочник. СПб.: Интермедика; 2002. 600.

Поступила в редакцию 22.11.2021; принята 04.03.2022.

Авторский коллектив

Киёк Ольга Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой профильных гигиенических дисциплин и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 395000, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, 4; e-mail: olga.kiek@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3971-7848>.

Покровский Владимир Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 395000, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, 4; e-mail: pokrovskiyvm@ksma.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3971-7848>.

Образец цитирования

Киёк О.В., Покровский В.М. Изменения антиоксидантного статуса ротовой жидкости обучающихся рабочим профессиям в процессе прохождения производственной практики. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 92–101. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-92-101.

CHANGES IN THE ANTIOXIDANT STATUS OF THE ORAL FLUID IN STUDENTS DURING THE APPRENTICESHIP

O.V. Kiyok, V.M. Pokrovskiy

Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

The aim of the paper is to assess changes in the antioxidant status of the oral fluid in students training for “woodworking machine operator” during apprenticeship.

Materials and Methods. Twenty-four male students of secondary vocational education, aged 18–19, took part in the trial. The total antioxidant activity, the enzyme activity of the antioxidant defense system – superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase, the content of TBA-active products, namely, malondialdehyde, were determined in students’ oral fluid before and after a 3-month apprenticeship.

Results. After apprenticeship, an increase in superoxide dismutase and catalase activity by 3.6 and 6.7 times relative to initial indicators was found in the oral fluid of students respectively. A decrease in the glutathione peroxidase activity by 5.3 times was also observed. The revealed changes were observed against the background of the overall balance of pro- and antioxidants in the oral fluid.

Conclusion. The data obtained confirmed that any apprenticeship is accompanied by stress, in particular, oxidative stress. However, its main manifestations are balanced by an increase in the enzyme activity of the antiradical protection system. The revealed changes indicate the necessity to assess the nonspecific resistance system in students during apprenticeship and to improve the system if needed. The non-invasive nature of the study of the biological fluid determines the long-term benefits for using the method while monitoring the students’ metabolism during apprenticeship.

Key words: students, apprenticeship, oral fluid, antioxidant status, oxidative stress.

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

References

1. Kiek O.V., Pokrovskiy V.M. Dinamika regulatorno-adaptivnogo statusa uchashchikhsya pri obuchenii rabochim professiyam [Dynamics of the regulatory-adaptive status of students training working occupations]. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98 (3): 314–318 (in Russian).
2. Kuchma V.R., Shubochkina E.I., Yanushanets O.I., Cheprasov V.V. Otsenka riskov zdorov'yu uchashchikhsya professional'nykh kolledzhey v zavisimosti ot kharaktera osvvaivayemykh professiy [On the risk assessment of the health of students of occupational colleges depending on the character of realized occupations]. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98 (11): 1257–1261 (in Russian).
3. Kuchma V.R., Sokolova S.B. *Povedencheskie riski, opasnye dlya zdorov'ya shkol'nikov KhKhI veka: monografiya* [Behavioral risks dangerous to the health of the 21st century schoolchildren: Monograph.]. Moscow: FGau «NMITs zdorov'ya detey» Minzdrava Rossii; 2017. 170 (in Russian).
4. Voronina T.A. Rol' oksidativnogo stressa i antioksidantov pri dezadaptatsii razlichnogo geneza [The role of oxidative stress and antioxidants in different disadaptation genesis]. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2015; 1: 8–17. (in Russian).
5. Soazig L.L., Gilles S., Martinez M.C., Ramaroson A. Oxidative Stress and Metabolic Pathologies: From an Adipocentric Point of View. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014; 2014. DOI: 10.1155/2014/908539.
6. European contribution to the study of ROS: A summary of the findings and prospects for the future from the COST action BM1203 (EU-ROS). *Redox Biology*. 2017; 13: 94–162. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=31043727> (accessed: August 06, 2020). DOI: 10.1016/j.redox.2017.05.007.
7. Richard P.U., Duskey J.T., Stolarov S., Spulber M., Palivan C.G. New concepts to fight oxidative stress: nanosized three-dimensional supramolecular antioxidant assemblies. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2015; 12 (9): 1527–1545.
8. Goud A.P., Goud P.T., Diamond M.P., Abu-Soud H.M., Gonik B. Reactive oxygen species and oocyte aging: role of superoxide, hydrogen peroxide, and hypochlorous acid. *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 44 (7): 1295–1304.
9. Alekseenko E.A., Popov K.A., Bykov I.M., Sepeashvili R.I. Metabolicheskie izmeneniya biokhimicheskikh pokazateley na mestnom i sistemnykh urovnyakh u patsientov s allergicheskimi zabolevaniyami [Metabolic changes of biochemical indices at local and system levels in patients with allergic diseases]. *Allergologiya i immunologiya*. 2016; 17 (2): 93–97 (in Russian).
10. Khodos M.Ya., Kazakov Yan E., Vidrevich M.B., Braynina Kh.Z. Okislitel'nyy stress i ego rol' v patogeneze [Oxidative stress and its role in pathogenesis]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2017; 14 (4): 381–398 (in Russian).
11. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
12. Ursini F., Maiorino M., Forman H.J. Redox homeostasis: The Golden Mean of healthy living. *Redox Biol.* 2016; 8: 205–215.
13. Borys J., Maciejczyk M., Krętownski A.J., Antonowicz B., Ratajczak-Wrona W., Jabłońska E., Załęski P. The Redox Balance in Erythrocytes, Plasma, and Periosteum of Patients with Titanium Fixation of the Jaw. *Front. Physiol.* 2017; 8: 386. DOI: 10.3389/fphys.2017.00386.
14. Hawley B., Orange C.L., Olsen D.B., Marchese A.J., Volckens J. Oxidative stress and aromatic hydrocarbon response of human bronchial epithelial cells exposed to petro- or biodiesel exhaust treated with a diesel particulate filter. *Toxicological Sciences*. 2014; 141 (2): 505–514. Available at: <https://academic.oup.com/toxsci/article/141/2/505/2511607> (accessed: August 07, 2020). DOI: 10.1093/toxsci/kfu147.
15. Umnyagina I.A., Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V., Kolesov S.A., Sherstobitova O.V. Okislitel'nyy stress i antioksidantnaya zashchita u lits raznogo vozrasta, imeyushchikh kontakt s vrednymi proizvodstvennymi faktormi [Oxidative stress and antioxidant protection in people of various ages under contact with adverse occupational factors]. *Analiz riska zdorov'yu*. 2019; 3: 104–111. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.12 (in Russian).

16. Ovchinnikov A.N., Deryugina A.V. Rotovaya zhidkost' kak vysokoinformativnyy substrat neinvazivnogo issledovaniya protsessov lipoperoksidatsii povrezhdeniya myshechnoy tkani u vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov v usloviyakh fizicheskikh nagruzok [Oral fluid as a highly informative substrate for non-invasive study of lipid peroxidation of muscle tissue damage in highly skilled athletes under physical load]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; 64 (7): 405–408 (in Russian).
17. Kontorshchikova K.N., Tikhomirova Yu.R., Ovchinnikov A.N., Kolegova T.I., Churkina N.N., Kuznetsova S.Yu. Ispol'zovanie pokazateley svobodnoradikal'nogo okisleniya v rotovoy zhidkosti v kachestve markerov funktsional'nogo sostoyaniya sportsmenov [Indices of free radical oxidation in the oral fluid as markers of athletes' functional state]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2017; 9 (3): 82–86 (in Russian).
18. Bykov I.M., Alekseenko E.A., Popov K.A., Bykova N.I., Ovsyannikova A.A., Egorova I.A. Perspektivy izucheniya rotovoy zhidkosti v laboratornoy diagnostike narusheniy okislitel'nogo metabolizma [Prospects for the study of oral fluid in the laboratory diagnosis of oxidative metabolism disorders]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2016; 4 (159): 16–20 (in Russian).
19. Elikova A.V., Serkina E.A., Tsapok P.I. Znachenie issledovaniy biokhimicheskikh parametrov rotovoy zhidkosti dlya diagnostiki uchebnogo stressa u studentov mladshikh kursov [The importance of studying biochemical indices of the oral fluid for the diagnosis of learning stress in junior students]. *Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov*. 2017; 3: 65–67 (in Russian).
20. Nunes L.A., Mussavira S., Bindhu O.S. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2015; 25 (2): 177–192. Available at: <https://www.biochemia-medica.com/en/journal/25/2/10.11613/BM.2015.018> (accessed: August 07, 2020). DOI: 10.11613/bm.2015.018.
21. Al Kawas S., Rahim Z.H., Ferguson D.B. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease. *Arch. Oral Biol.* 2012; 57 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2011.06.013.
22. Benzie I.F., Strain J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal. Biochem.* 1996; 239 (1): 70–76. DOI: 10.1006/abio.1996.0292.
23. Karpishchenko A.I. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii: spravochnik* [Medical laboratory technologies: Reference book]. St. Petersburg: Intermedika; 2002. 600.

Received 22 November 2021; accepted 04 March 2022.

Information about the authors

Kiyok Olga Vasilevna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Hygienic Disciplines and Epidemiology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 395000, Russia, Krasnodar, Sedin St., 4; e-mail: olga.kiek@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3971-7848>.

Pokrovskiy Vladimir Mikhaylovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Normal Physiology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 395000, Russia, Krasnodar, Sedin St., 4; e-mail: pokrovskyvm@ksma.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3971-7848>.

For citation

Kiyok O.V., Pokrovskiy V.M. Izmeneniya antioksidantnogo statusa rotovoy zhidkosti obuchayushchikhsya rabochim professiyam v protsesse prokhozhdeniya proizvodstvennoy praktiki [Changes in the antioxidant status of the oral fluid in students during the apprenticeship]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2022; 2: 92–101. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-92-101 (in Russian).

УДК 616-092.9

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-102-116

ИНДУЦИРОВАННАЯ АЛКОГОЛЕМ ЭКСПРЕССИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС

П.В. Белогубов, В.И. Рузов, С.М. Слесарев, Р.Р. Шарафутдинова

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

Цель – выявить влияние этанола на экспрессию связанных с гипоксией генов (HIF-1α, VEGF-A) и структурные изменения в кардиомиоцитах здоровых крыс.

Материалы и методы. Структурные изменения кардиомиоцитов под воздействием этанола изучались на 60 беспородных половозрелых крысах. Животным контрольной группы вводился интра-гастрально стерильный 0,9 % водный раствор хлорида натрия, остальным животным – 40 % этанол. Длительность воздействия этанола на миокард составляла 4 и 8 сут. Морфологическое исследование сердца животных проводилось после декапитации под эфирным наркозом. Определялась экспрессия мРНК генов HIF-1α и VEGF-A из участка левого желудочка сердца и сывороточная концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста методом ПЦР. Морфологические исследования миокарда левого желудочка сердца проводились по гистологическим срезам методом световой микроскопии.

Результаты. Короткое по продолжительности воздействие этанола сопровождалось признаками жировой и зернистой дистрофии цитоплазмы кардиомиоцитов с явлениями стаза эритроцитов в капиллярах, артериолах и венулах. Сывороточная концентрация VEGF-A у крыс контрольной группы была ниже по сравнению с группой крыс, подвергнутых воздействию этанола. Выявлены гендерные различия реакции на этанол, в частности более выраженная экспрессия мРНК HIF-1α и VEGF-A у самок по сравнению с самцами на фоне 4-дневного воздействия этанолом, что коррелировало с содержанием VEGF-A в сыворотке крови. Увеличение длительности алкогольного воздействия до 8 сут сопровождалось ростом экспрессии мРНК VEGF-A как у самок, так и самцов крыс. Выводы. Воздействие этанола вызывает активацию транскрипционных факторов HIF-1α и VEGF-A кардиомиоцитов крыс, что может быть расценено как механизм срочной адаптации без развития выраженных структурных дезадаптационных перестроек миокарда.

Ключевые слова: VEGF-A, HIF-1α, гипоксия-ассоциированные факторы, воздействие этанола, экспрессия мРНК, алкоголь-индуцированные изменения миокарда.

Введение. Негативное влияние этанола на организм, в т.ч. на деятельность сердечно-сосудистой системы, является общепризнанным и доказанным фактом. Однако выраженность его воздействия в зависимости от дозировки и концентрации в крови в полной мере не определена.

Изучение реакции клетки на недостаток или избыток кислорода имеет большое значение для понимания адаптивных и дезадаптивных (патологических) процессов в организме, а нарушение баланса между потребностью и доставкой кислорода является основной причиной миокардиальной недостаточности [1]. Одним из транскрипционных регуляторов генов, ответственных за реакцию клетки на снижение кислорода, является гипоксией индуцированный фактор-1-альфа (HIF-1α), обеспечи-

вающий адекватный ответ на гипоксический стресс [2].

При изучении проблемы гипоксического воздействия на организм выявлены морфофункциональные точки приложения (объекты), принимающие участие в развитии адаптации клетки к гипоксии [1–3], важная роль в котором отводится HIF-1α [4].

Известно, что в нормальных условиях HIF-1α характеризуется коротким периодом полураспада, а его концентрация поддерживается на низком уровне [5].

Количество данных об участии HIF-1α в адаптационных и дезадаптационных процессах увеличивается с каждым годом. Исследования ведутся по нескольким направлениям: изучение специфических механизмов регулирования активности HIF-1α; определение роли

генов-мишеней в биологических процессах, регулирующих, в частности, HIF-1 α , внутри клеток и при патофизиологических состояниях; развитие технологий для поиска клеточных специфических мишеней.

В последние десятилетия широко изучаются регуляторные механизмы синтеза, процессинга и стабилизации HIF-1 α [6, 7]. По мнению N.L. Morris, S.M. Yeligar, влияние этанола на гипоксией индуцированный фактор-1-альфа состоит в повышении экспрессии HIF-1 α как в ядерной, так и в цитоплазматической фракциях в обработанных этанолом клетках в нормоксических условиях [8]. Одним из возможных объяснений является способность этанола смещать окислительно-восстановительное равновесие, усугублять митохондриальный стресс и увеличивать использование кислорода, создавая гипоксическую среду, стимулирующую экспрессию HIF-1 α [9].

Исследованиями ряда авторов установлено, что увеличение уровня HIF-1 α приводит к повышению экспрессии генов, обеспечивающих стимулирование ангиогенеза через ген фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A [10–12].

Показано, что VEGF-A активно экспрессируется в кардиомиоцитах и миофибробластах, что указывает на его аутокринную/паракринную роль в регуляции функции роста и выживания этих клеток [13–15].

Клиническое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста неоднозначно и противоречиво. Ряд исследователей считает, что VEGF-A может оказывать влияние на формирование структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, в частности нарастание индекса массы миокарда левого желудочка, появление или персистирование клинически значимых аритмий были связаны со снижением активности VEGF-A [16]. По мнению других авторов, немедленные эффекты VEGF-A, вероятно, носят адаптивный характер, тогда как отсроченные могут ассоциироваться с возникновением неблагоприятных клинических событий [17].

Научная гипотеза исследования состоит в том, что воздействие алкоголя вызывает внутриклеточную гипоксию, которая обуславливает увеличение уровня HIF-1 α , что приводит

к экспрессии гипоксия-зависимых генов, стимулирующих ангиогенез (ген VEGF-A) и адаптацию клетки к гипоксии.

VEGF-A относится к гепаринсвязывающим белкам и считается наиболее мощным проангиогенным фактором роста, участвующим в ангиогенезе [18–20].

В некоторых работах показано нарушение сигнализации VEGF-A и транслокации HIF-1 α в эндотелиальных клетках крыс при воздействии этанола, что сопровождалось снижением сосудистости раны, обусловленным в т.ч. продуктами метаболизма этанола. Однако автор подчеркивает, что этанол не является фактором снижения секреции VEGF-A, а вызывает нарушение ответа эндотелиальных клеток на проангиогенные стимулы [21]. Выявленное увеличение HIF-1 α как в ядерной, так и в цитоплазматической фракции обработанной этанолом клетки в нормоксических условиях свидетельствует о влиянии этанола на окислительно-восстановительные процессы, усилении митохондриального стресса, утилизации кислорода и создании тем самым гипоксической среды, способствующей повышению экспрессии HIF-1 α [22].

Цель исследования. Выявить влияние этанола на экспрессию связанных с гипоксией генов (HIF-1 α , VEGF-A) и структурные изменения в кардиомиоцитах здоровых крыс.

Материалы и методы. Эксперименты проводились с соблюдением рекомендаций Всемирной медицинской ассоциации Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964), в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, а также принципами надлежащей лабораторной практики (приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 199н, ГОСТ Р 53434–2009). Протокол эксперимента был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

С целью изучения механизма алкоголь-индуцированного повреждения миокарда проводилась оценка морфологических и биомаркерных показателей. Структурные изменения кардиомиоцитов под воздействием этанола

изучались на 60 беспородных половозрелых крысах (30 самцов и 30 самок). Средний возраст самцов составлял 39 (37–40) нед., самок – 41 (39–44) нед., что соответствует молодому возрасту человека (1 нед. жизни крыс – 1 год жизни человека) [23]. Масса тела самок составляла 334 (324,75–344,25) г, самцов – 474,5 (468–480) г.

После фиксации животным контрольной группы вводился интрагастрально стерильный 0,9 % водный раствор хлорида натрия, остальным животным – 40 % этанол ежедневно из расчета 10 мл/кг, чтобы животные достигли легкой степени опьянения, при которой количество этанола в крови составляет от 0,5 до 1,5 ‰ [24, 25]. Спустя 1 ч производился забор 0,5 мл крови из хвостовой вены и определялась концентрация этанола методом газовой хроматографии на хроматографе Agilent 6850 (США). Морфологическое исследование сердца животных проводилось после декапитации под эфирным наркозом с соблюдением правил эвтаназии. Длительности воздействия этанола на миокард составляла 4 и 8 сут. Сроки (4-е и 8-е сут) проведения эксперимента выбраны на основе результатов ранее проведенного нами исследования, в котором аналогичным образом и при равных условиях проводилась оценка минимальных алкоголь-индуцированных изменений миокарда при ежедневном выведении животных из опыта и дальнейшем морфологическом исследовании. В ходе этого эксперимента было установлено, что минимальные морфологические изменения возникали с 4-х сут воздействия этанолом; 8-е сут эксперимента выбраны для сравнения с минимальными изменениями (4-е сут), так как предполагалось прогрессивное по силе негативное воздействие этанола на миокард. Исходя из этих данных в следующей серии экспериментов проводилось сопоставление ранних морфологических изменений миокарда с геномным ответом кардиомиоцитов (экспрессия иРНК HIF-1 α , VEGF-A).

Для анализа экспрессии мРНК генов HIF-1 α и VEGF-A брался участок левого желудочка в области верхушки сердца размером 0,5×0,5 см и фиксировался в растворе IntactRNA (ООО «Евроген», Россия) на 4-е и 8-е сут алкогольной интоксикации. Для выделения РНК из 100 мг фиксированной ткани использовался реактив ExtractRNA (ООО «Евроген», Россия). В последующем образцы подвергались обратной транскрипции (набор MMLV RT) и ПЦР. ПЦР в реальном времени проводилась в триплетах в двух сериях с использованием набора qPCRMix-HS SYBR на амплификаторе CFX-96 (BioRad, USA) на базе Научно-исследовательского медико-биологического центра Ульяновского государственного университета. Использовались праймеры (табл. 1), синтезированные на базе ООО «Евроген». Температура отжига для HIF-1 α составляла 59 °С, для VEGF-A, β -actin – 60 °С. Подбор праймеров проводился с использованием программы Primer Express 3.0.1. Для приблизительного расчета температуры отжига праймера применялась формула $T_m = 2(A+T) + 4(G+C)$. Температура корректировалась для совместного использования праймеров в ПЦР. Анализ уровня мРНК HIF-1 α и VEGF-A в ткани сердца проводился через нормализацию гена house-keeping – β -actin и расчет нормализованной экспрессии, выраженной в log10. Данные прологарифмированы по log10, чтобы выровнять разбросы. Нормализованная экспрессия для целевых генов оценивалась автоматически при помощи программного обеспечения к прибору CFX96 Manager (BioRad, USA) по итогам полуколичественной ПЦР-ПВ через ссылку-мишень по формуле: $\text{Normalized Expression Sample GOI} = \text{RQ sample GOI} / (\text{RQ sample (Ref1)} \times \text{RQ sample (Ref2)} \times \dots \times \text{RQ sample (Refn)}) / n$ (RQ – относительное количество проб; GOI – интересующий ген (одна мишень); ссылка – ссылка-мишень в прогоне, содержащая одну или несколько ссылок-мишеней (генов или последовательностей) в каждой пробе).

Таблица 1
Table 1Праймеры
Primers

Исследуемый ген Investigated gene	Последовательность олигонуклеотидов Oligonucleotide sequence	Температура отжига, °C Annealing temperature, °C
HIF-1 α	Forward TCC CTT TTT CAA GCA GCA G Reverse GCT CCA TTC CAT CCT GTT CA	59
VEGF-A	Forward GCA CCC ATG GCA GAA GG Reverse CTC GAT TGG ATG GCA GTA GCT	60
β -actin	Forward GAA GTG TGA CGT TGA CAT CCG Reverse TGC TGA TCC ACA TCT GCT GGA	60

Венозная кровь в объеме 1,5 мл для анализа уровня VEGF-A забиралась путем пунктирования правого предсердия.

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

Морфологические исследования миокарда левого желудочка сердца проводились по гистологическим срезам методом световой микроскопии. Для этого образцы тканей левого желудочка сердца фиксировались в 10 % нейтральном растворе формалина с последующей проводкой и заливкой в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Микропрепараты анализировались с помощью микроскопа Carl Zeiss Axiostar plus с последующей фотофиксацией на фотокамере Canon PC 1049. При морфологическом исследовании визуально оценивалось стромально-кардиомиоцитарное состояние гистологических образцов тканей.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи статистического пакета SPSS версии 24.0. Результаты оценок по-

казателей представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25 % – Q75 %). Для определения значимости различий между двумя наблюдениями использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни с дальнейшей оценкой соответствующего ему уровня значимости. Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Концентрация этанола в крови у крыс составляла 0,92 (0,78–1,10) ‰ и не имела достоверных гендерных различий. По мнению ряда авторов, данная концентрация сопоставима с легкой степенью алкогольного опьянения у человека [24, 25].

Миокард контрольных (интактных) животных имел типичное строение (рис. 1). Пучки кардиомиоцитов ветвились слабо, были разделены тонкими соединительнотканными перегородками. Цитоплазма кардиомиоцитов преимущественно гомогенна, хорошо выражена поперечная исчерченность. Ядра кардиомиоцитов палочковидной формы, располагались по центру клетки. Между пучками волокон большое количество капилляров, часть из которых содержала эритроциты.

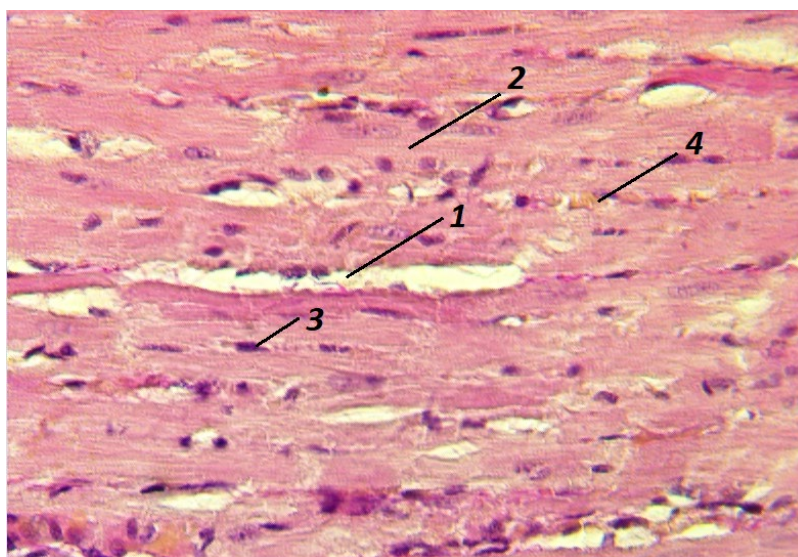


Рис. 1. Миокард intactных беспородных белых крыс:
1 – прослойки рыхлой соединительной ткани;
2 – цитоплазма кардиомиоцитов с поперечной исчерченностью;
3 – ядро кардиомиоцита; 4 – капилляры.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 1. Myocardium of intact outbred white rats (control).
Hematoxylin and eosin staining (original magnification, $\times 400$).
Note: 1 – interlayers of loose connective tissue;
2 – cytoplasm of cardiomyocytes with transverse striations;
3 – cardiomyocyte nucleus; 4 – capillaries

Некоторые морфологические изменения миокарда крыс выявлялись после 4- и 8-дневного воздействия этанола (рис. 2) и не имели гендерных различий. Миокард данных животных имел типичное строение. Пучки кардиомиоцитов располагались преимущественно параллельно, незначительное их количество имело извитой ход. Поперечная исчерченность выражена, ядра палочковидные, располагались по центру клеток. Сосуды между пучками и в соединительных перегородках полнокровны. Обнаруживался стаз эритроцитов как в капиллярах (рис. 2, Г), так и в артериолах и венах (рис. 2, А). В цитоплазме ряда кардиомиоцитов определялись признаки как пылевидной жировой дистрофии (рис. 2, А), так и зернистой дистрофии цитоплазмы (рис. 2, Б). Вокруг некоторых крупных кровеносных сосудов хорошо вы-

ражены пучки коллагеновых волокон, имевшие извитой ход (рис. 2, В).

Таким образом, короткое по продолжительности воздействие этанола сопровождалось признаками жировой и зернистой дистрофии цитоплазмы кардиомиоцитов с явлениями стаза эритроцитов в капиллярах, артериолах и венах.

Однако выявленные морфологические изменения в кардиомиоцитах полностью относить к проявлениям гипоксического морфогенеза не следует, учитывая отсутствие такого характерного признака, как гидропическая дистрофия [26], – одного из типичных проявлений ранней обратимой стадии гипоксического повреждения клетки, приводящего к утрате трансмембранного градиента электролитов [27].

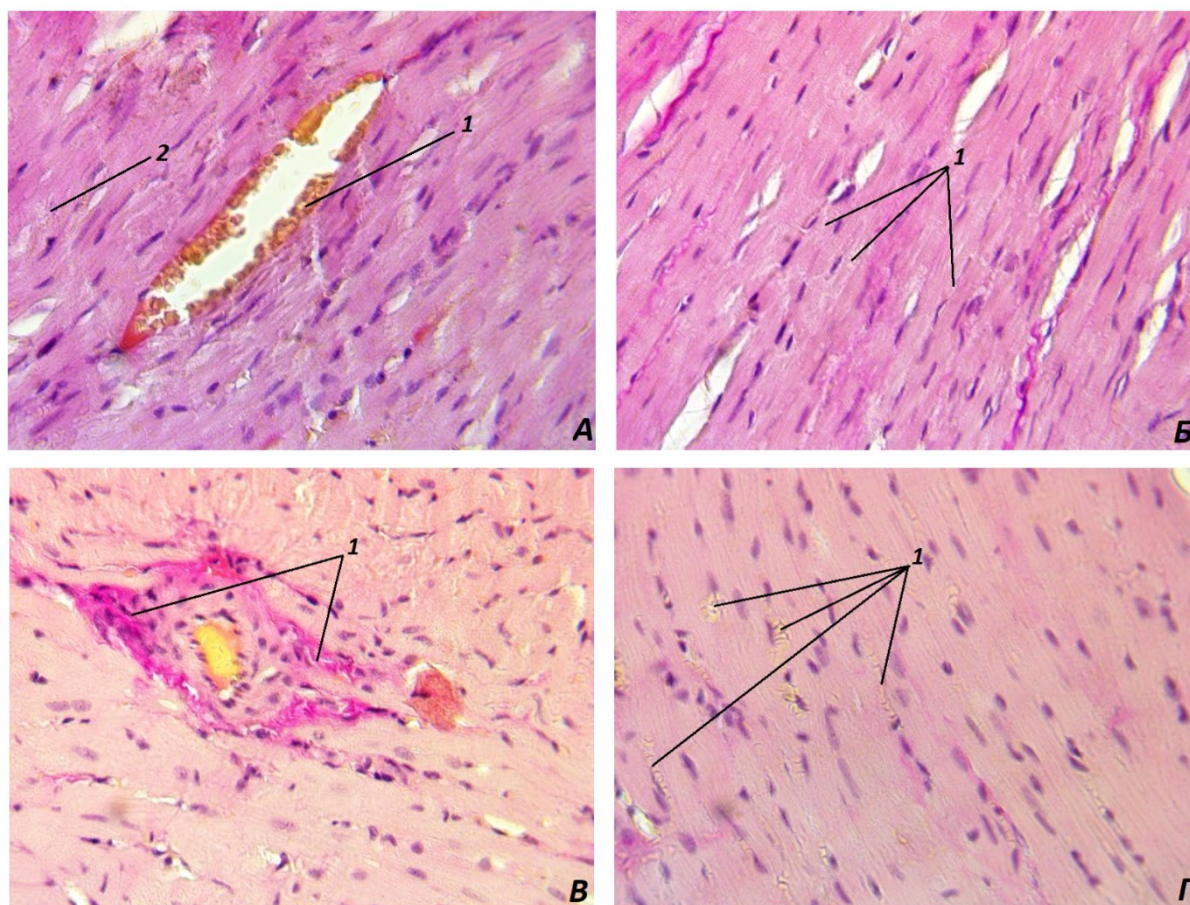


Рис. 2. Миокард беспородных белых крыс после воздействия этанола (8 дней):

- А: 1 – стаз эритроцитов в микроциркуляторном русле миокарда;
 2 – пылевидная жировая дистрофия кардиомиоцитов;
 Б: 1 – зернистая дистрофия цитоплазмы кардиомиоцитов;
 В: 1 – соединительнотканые образования вокруг кровеносного сосуда;
 Г: 1 – стаз эритроцитов в капиллярах миокарда.
 Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 2. Myocardium of outbred white rats after ethanol exposure (8 days).
 Hematoxylin and eosin staining (original magnification, $\times 400$).

- Note: A: 1 – erythrocyte stasis in the myocardial microcirculatory bed;
 2 – dustlike fatty degeneration of cardiomyocytes;
 Б: 1 – granular degeneration of cardiomyocyte cytoplasm;
 В: 1 – bundles of collagen fibres around the blood vessel;
 Г: 1 – erythrocyte stasis of in myocardial capillaries

Согласно современным концепциям адаптации, при воздействии экспресс-фактора клетка активирует транскрипционные факторы, в частности HIF-1 α , который регулирует гены, детерминирующие в т.ч. неоваскуляризацию миокарда и энергетический метаболизм кардиомиоцитов [28, 29]. В группе интактных крыс исходный уровень экспрессии мРНК HIF-1 α в миокарде составил 1,47 отн. ед. у самок и 1,56 отн. ед. у самцов, что почти в 1,5 раза ниже,

чем в группе крыс, подвергнутых воздействию этанола. Сывороточная концентрация VEGF-A также была ниже по сравнению с группой крыс, подвергнутых воздействию этанола (табл. 2).

Проведенная оценка экспрессии гипоксия-ассоциированных факторов кардиомиоцитов крыс под воздействием этанола, представленная в табл. 2, свидетельствует об изменении показателей экспрессии и об однонаправленности этих изменений.

Следует отметить наличие гендерных различий реакции на этанол, в частности более выраженной экспрессии мРНК HIF-1 α на фоне 4- и 8-дневного воздействия этанола, а также более высокой сывороточной концентрации

VEGF-A на фоне 4-дневного воздействия этанола у самок по сравнению с самцами. Увеличение длительности алкогольного воздействия до 8 сут сопровождалось ростом экспрессии мРНК VEGF-A как у самок, так и самцов крыс.

Таблица 2
Table 2

Гендерные особенности алкоголь-индуцированной реакции кардиомиоцитов
Gender-specific characteristics of alcohol-induced cardiomyocyte reaction

Параметр Parameter	Контроль (n=20) Control (n=20)		Группа особей с алкогольной интоксикацией, 4-е сут (n=20) Rats intoxicated with alcohol, Day 4 (n=20)		Группа особей с алкогольной интоксикацией, 8-е сут (n=20) Rats intoxicated with alcohol, Day 8 (n=20)	
	самки (n=10) females (n=10)	самцы (n=10) males (n=10)	самки (n=10) females (n=10)	самцы (n=10) males (n=10)	самки (n=10) females (n=10)	самцы (n=10) Males (n=10)
Экспрессия мРНК HIF-1 α , отн. ед. HIF-1 α mRNA expression, relative units	1,47 (1,36–1,67)	1,56 (1,47–1,67)	2,56 (2,53–2,67) *, **	2,36 (2,28–2,44) *	2,69 (2,55–2,80) *, **	2,32 (2,15–2,45) *
Экспрессия мРНК VEGF-A, отн. ед. VEGF-A mRNA expression, relative units	1,61 (1,42–1,86)	1,39 (1,29–1,52)	2,42 (2,30–2,48) *, ***	2,29 (2,09–2,54) *, ***	2,97 (2,66–3,01) *	2,71 (2,48–2,92) *
VEGF-A, пг/мл VEGF-A, pg/ml	43,15 (38,75–44,55)	43,45 (40–45,47)	54,1 (51,6–59,15) *, **	50,05 (47,32–53,15)	46,3 (41,65–49,15)	47,55 (45,82–50,7)

Примечание. * – достоверные различия с контрольной группой; ** – достоверные различия внутри группы; *** – достоверные различия между подгруппами особей одного пола.

Note. * – the differences are significant compared with the control group; ** – the differences are significant within a group; *** – the differences are significant compared with the subgroups of the same sex.

Общепризнано, что HIF-1 α относится к универсальным сигнальным белкам, участвующим в реализации компенсаторно-приспособительных процессов в организме при гипоксии различного генеза [1, 30]. По мнению ряда авторов, HIF-1 α является триггером, запускаящим системные тканевые механизмы адаптации [31].

Повышение капилляризации миокарда крыс при действии этанола, сопровождающееся повышением сосудистой проницаемости, свидетельствует о развитии компенсаторно-приспособительных реакций на гипоксию, ассоциированную с экспрессией HIF-1 α [32, 33].

Результаты нашего исследования показали, что кратковременное 4- и 8-дневное воздействие этанола, соответствующее легкой степени алкогольной интоксикации, вызывает активацию транскрипционных факторов HIF-1 α и VEGF-A кардиомиоцитов крыс, что может быть расценено как механизм срочной адаптации без развития выраженных структурных дезадаптационных перестроек миокарда. Результаты исследования согласуются с данными других авторов [17, 34–36].

До настоящего времени остаются дискуссионными вопросы о кардиопротекторных и кардиодепрессивных эффектах алкоголя. Проводимые молекулярно-генетические исследования частично объясняют механизм действия этанола через модулирующий эффект на внутриклеточные сигнальные системы, что отражает адаптивную реакцию клетки вследствие экспрессии ряда белков [37]. При этом этанол запускает каскад реакций за счет кислородных сенсоров клетки, сигналы от которых активируют транскрипционный фактор HIF-1 α [10]. Многочисленные исследования последних лет уделяют большое внимание изучению генетических аспектов компенсаторно-адаптационных реакций клетки на гипоксию, ведущая роль в них отводится специфическому регуляторному белку HIF-1 α [38].

Известно, что HIF-1 α регулирует экспрессию генов ангиогенеза, клеточной пролиферации, апоптоза и т.д. [39–41]. Активация VEGF-A индуцирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и образование оксида азота, что в свою очередь способствует вазодилатации [42]; снижение уровня VEGF-A обуславливает апоптоз эндотелия [43]. По мнению A. Bâ, алкоголь не столько нарушает структуру кардиомиоцитов, сколько повышает вероятность активации апоптотического механизма [44], что

нашло свое косвенное подтверждение в проведенном нами исследовании в виде отсутствия выраженного структурного ремоделирования кардиомиоцитов миокарда крыс. Экспериментально доказанным механизмом кардиопротекторного эффекта умеренных доз алкоголя является повышение активности NO-синтазы [45], тирозинкиназы, АТФ-зависимых калиевых каналов [46, 47]. Перспективным является продолжение изучения молекулярно-генетических механизмов патогенеза алкогольного поражения кардиомиоцитов и роли эндотелиальной синтазы оксида азота с учетом имеющихся в литературе данные о дозозависимом эффекте оксида азота: кардиопротекторном – при низких концентрациях и кардиодепрессивном – при высоких [37].

Выводы:

1. Кратковременное (в течение 4 и 8 сут) воздействие этанола сопровождается появлением признаков жировой и зернистой дистрофии на фоне полнокровия микрососудистого русла и отсутствия структурных изменений кардиомиоцитов.

2. Применение этанола у крыс вызывает экспрессию мРНК гипоксия-ассоциированных факторов и увеличение сывороточной концентрации сосу́дисто-эндотелиального фактора роста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011; 1: 3–19.
2. Серебровская Т.В. Новая стратегия в лечении болезней: гипоксия-индуцируемый фактор. Вестник Международной академии наук. 2006; 1: 29–31.
3. Солкин А.А., Белявский Н.Н., Кузнецов В.И., Николаева А.Г. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии. Вестник ВГМУ. 2012; 1 (11): 6–14.
4. Sadaghianloo N., Yamamoto K., Bai H., Tsuneki M., Protack C.D., Hall M.R., Declemy S., Hassen-Khodja R., Madri J., Dardik A. Increased Oxidative Stress and Hypoxia Inducible Factor-1 Expression during Arteriovenous Fistula Maturation. Ann. Vasc. Surg. 2017; 41: 225–234. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.09.014.
5. Серебровская Т.В. Гипоксия-индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания. Украинский пульмонологический журнал. 2005; 3: 77–81.
6. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Дуля М.С., Семенов Х.Х., Оковитый С.В., Радько С.В. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора HIF1 α как критерий развития гипоксии тканей. Биомедицина. 2015; 4: 4–15.
7. Sun J.Y., Chen X.Y., Wang L., Ye W.X., Shen S.J., Yang J.L., Yao M., Yao D.F. Hypoxia-inducible factor-1 α mediates and regulates angiogenesis-related factors expression in hepatocellular carcinoma. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020; 28 (11): 942–948. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200228-00074.
8. Morris N.L., Yeligar S.M. Role of HIF-1 α in Alcohol-Mediated Multiple Organ Dysfunction. Biomolecules. 2018; 8 (4): 170. DOI: 10.3390/biom8040170.

9. Satishchandran A., Ambade A., Rao S., Hsueh Y.C., Iracheta-Vellve A., Tornai D., Lowe P., Gyongyosi B., Li J., Catalano D., Zhong L., Kodyk K., Xie J., Bala S., Gao G., Szabo G. MicroRNA 122, Regulated by GRLH2, Protects Livers of Mice and Patients From Ethanol-Induced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154 (1): 238–252. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.09.022.
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) как мишень фармакологического воздействия. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013; 11 (2): 8–16. DOI: 10.17816/RCF1128-16.
11. Kouvaras E., Christoni Z., Siasios I., Malizos K., Koukoulis G.K., Ioannou M. Hypoxia-inducible factor 1-alpha and vascular endothelial growth factor in cartilage tumors. *Biotech. Histochem.* 2019; 94 (4): 283–289. DOI: 10.1080/10520295.2018.1556806.
12. Zhu Y., Wang Y., Jia Y., Xu J., Chai Y. Roxadustat promotes angiogenesis through HIF-1 α /VEGF/VEGFR2 signaling and accelerates cutaneous wound healing in diabetic rats. *Wound Repair Regen.* 2019; 27 (4): 324–334. DOI: 10.1111/wrr.12708.
13. Zhao T., Zhao W., Meng W., Liu C., Chen Y., Gerling I.C., Weber K.T., Bhattacharya S.K., Kumar R., Sun Y. VEGF-C/VEGFR-3 pathway promotes myocyte hypertrophy and survival in the infarcted myocardium. *Am. J. Transl. Res.* 2015; 7 (4): 697–709.
14. Braile M., Marcella S., Cristinziano L., Galdiero M.R., Modestino L., Ferrara A.L., Varricchi G., Marone G., Loffredo S. VEGF-A in Cardiomyocytes and Heart Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (15): 5294. DOI: 10.3390/ijms21155294.
15. Merentie M., Rissanen R., Lottonen-Raikaslehto L., Huusko J., Gurzeler E., Turunen M.P., Holappa L., Makinen P., Ylä-Herttuala S. Doxycycline modulates VEGF-A expression: Failure of doxycycline-inducible lentivirus shRNA vector to knockdown VEGF-A expression in transgenic mice. *PLoS One*. 2018; 13 (1): e0190981. DOI: 10.1371/journal.pone.0190981.
16. Шодикулова Г.З. Влияние L-аргинина на дисфункцию эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 3 (95): 326–331.
17. Potente M., Carmeliet P. The Link Between Angiogenesis and Endothelial Metabolism. *Annu. Rev. Physiol.* 2017; 79: 43–66 DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105134.
18. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mişu C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Mişu C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018; 59 (2): 455–467.
19. Pulkkinen H.H., Kiema M., Lappalainen J.P., Toropainen A., Beter M., Tirronen A., Holappa L., Niskanen H., Kaikkonen M.U., Ylä-Herttuala S., Laakkonen J.P. BMP6/TAZ-Hippo signaling modulates angiogenesis and endothelial cell response to VEGF. *Angiogenesis*. 2021; 24 (1): 129–144. DOI: 10.1007/s10456-020-09748-4.
20. Gianni-Barrera R., Butschkau A., Uccelli A., Certelli A., Valente P., Bartolomeo M., Groppa E., Burger M.G., Hlushchuk R., Heberer M., Schaefer D.J., Gürke L., Djonov V., Vollmar B., Banfi A. PDGF-BB regulates splitting angiogenesis in skeletal muscle by limiting VEGF-induced endothelial proliferation. *Angiogenesis*. 2018; 21 (4): 883–900. DOI: 10.1007/s10456-018-9634-5.
21. Radek K.A., Matthies A.M., Burns A.L., Heinrich S.A., Kovacs E.J., Dipietro L.A. Acute ethanol exposure impairs angiogenesis and the proliferative aspects of wound healing. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2005; 289: 1084–1090. DOI: 10.1152/ajpheart.00080.2005.
22. Chen Y., Zhao B., Zhu Y., Zhao H., Ma C. HIF-1-VEGF-Notch mediates angiogenesis in temporomandibular joint osteoarthritis. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11 (5): 2969–2982.
23. Гелаишвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008; 4 (22): 125–126.
24. Ряховский А.Е., Еникеев Д.А., Байков Д.Э., Фаткуллин К.В. Экспериментальное моделирование различных степеней алкогольного опьянения у крыс. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017; 1 (67): 76–81.
25. Вторушина Ю.С. Состояние опьянения в системе норм Общей и Особенной частей УК РФ. *Сибирский юридический вестник*. 2018; 2 (81): 71–75.
26. António C., Pärke C., Rocha M., Diab H., Limami A.M., Obata T., Fernie A.R., van Dongen J.T. Regulation of primary metabolism in response to low oxygen availability as revealed by carbon and nitrogen isotope redistribution. *Plant Physiol.* 2016; 170 (1): 43–56. DOI: 10.1104/pp.15.00266.

27. Цибульников С.Ю. Ишемические и реперфузионные повреждения сердца: роль Ca-каналов 1-типа и Na⁺/H⁺-обменника, анализ экспериментальных и клинических данных. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019; 105 (7): 801–811.
28. Zerrouh M., Sabashnikov A., Tenbrock A., Neef K., Merkle J., Eghbalzadeh K., Weber C., Liakopoulos O.J., Deppe A.C., Stamm C., Cowan D.B., Wahlers T., Choi Y.H. Dysregulation of proangiogenic factors in pressure-overload left-ventricular hypertrophy results in inadequate capillary growth. *Thromb. Res. Cardiovasc. Dis.* 2019; 13: 1753944719841795. DOI: 10.1177/1753944719841795.
29. Xiao Y., Wang T., Song X., Yang D., Chu Q., Kang Y.J. Copper promotion of myocardial regeneration. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2020; 245 (10): 911–921. DOI: 10.1177/1535370220911604.
30. Semenza G.L. Oxygensensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu. Rev. Pathol.* 2014; 9: 47–71. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104720.
31. Serocki M., Bartoszewska S., Janaszak-Jasiecka A., Ochocka R.J., Collawn J.F., Bartoszewski R. miRNA regulate the HIF switch during hypoxia: a novel therapeutic target. *Angiogenesis*. 2018; 21 (2): 183–202. DOI: 10.1007/s10456-018-9600-2.
32. Chiu D.K., Tse A.P., Xu I.M., Di Cui J., Lai R.K., Li L.L., Koh H.Y., Tsang F.H., Wei L.L., Wong C.M., Ng I.O., Wong C.C. Hypoxia inducible factor HIF-1 promotes myeloid-derived suppressor cells accumulation through ENTPD2/CD39L1 in hepatocellular carcinoma. *Nat. Commun.* 2017; 8 (1): 517. DOI: 10.1038/s41467-017-00530-7.
33. Балыкин М.В., Сагидова С.А., Жарков А.С., Айзатулова Е.Д., Павлов Д.А., Антипов И.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию hif-1 α и морфофункциональные изменения в миокарде. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 2: 125–134. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6227.
34. Zhang D., Lv F.L., Wang G.H. Effects of HIF-1 α on diabetic retinopathy angiogenesis and VEGF expression. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22 (16): 5071–5076. DOI: 10.26355/eurrev_201808_15699.
35. Fan J., Lv H., Li J., Che Y., Xu B., Tao Z., Jiang W. Roles of Nrf2/HO-1 and HIF-1 α /VEGF in lung tissue injury and repair following cerebral ischemia/reperfusion injury. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234 (6): 7695–7707. DOI: 10.1002/jcp.27767.
36. Xiang Y., Yao X., Wang X., Zhao H., Zou H., Wang L., Zhang Q.X. Houshiheisan promotes angiogenesis via HIF-1 α /VEGF and SDF-1/CXCR4 pathways: in vivo and in vitro. *Biosci. Rep.* 2019; 39 (10): BSR20191006. DOI: 10.1042/BSR20191006.
37. Dopico A.M., Bukiya A.N., Martin G.E. Ethanol modulation of mammalian BK channels in excitable tissues: molecular targets and their possible contribution to alcohol-induced altered behavior. *Front. Physiol.* 2014; 5: 466. DOI: 10.3389/fphys.2014.00466.
38. Lukyanova L.D., Sukoyan G.V., Kirova Y.I. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 154 (5): 597–601. DOI: 10.1007/s10517-013-2008-5.
39. Rana N.K., Singh P., Koch B. CoCl₂ simulated hypoxia induce cell proliferation and alter the expression pattern of hypoxia associated genes involved in angiogenesis and apoptosis. *Biol. Res.* 2019; 52 (1): 12. DOI: 10.1186/s40659-019-0221-z.
40. Rashid M., Zadeh L.R., Baradaran B., Molavi O., Ghesmati Z., Sabzichi M., Ramezani F. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression. *Gene*. 2021; 798: 145796. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145796.
41. Casillas A.L., Chauhan S.S., Toth R.K., Sainz A.G., Clements A.N., Jensen C.C., Langlais P.R., Miranti C.K., Cress A.E., Warfel N.A. Direct phosphorylation and stabilization of HIF-1 α by PIM1 kinase drives angiogenesis in solid tumors. *Oncogene*. 2021; 40 (32): 5142–5152. DOI: 10.1038/s41388-021-01915-1.
42. Tran J., Magenau A., Rodriguez M., Rentero C., Royo T., Enrich C., Thomas S.R., Grewal T., Gaus K. Activation of Endothelial Nitric Oxide (eNOS) Occurs through Different Membrane Domains in Endothelial Cells. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0151556. DOI: 10.1371/journal.pone.0151556.
43. Luengas-Martinez A., Hardman-Smart J., Rutkowski D., Purba T.S., Paus R., Young H.S. Vascular Endothelial Growth Factor Blockade Induces Dermal Endothelial Cell Apoptosis in a Clinically Relevant Skin Organ Culture Model. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2020; 33 (3): 110–118. DOI: 10.1159/000508344.
44. Bâ A. Alcohol and thiamine deficiency trigger differential mitochondrial transition pore opening mediating cellular death. *Apoptosis*. 2017; 22 (6): 741–752. DOI: 10.1007/s10495-017-1372-4.
45. Cinelli M.A., Do H.T., Miley G.P., Silverman R.B. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med. Res. Rev.* 2020; 40 (1): 158–189. DOI: 10.1002/med.21599.

46. Krenz M., Cohen M.V., Downey J.M. Protective and anti-protective effects of acute ethanol exposure in myocardial ischemia/reperfusion. *Pathophysiology*. 2004; 10 (2): 113–119. DOI: 10.1016/j.pathophys.2003.10.006.
47. Krylova I.B., Selina E.N., Bulion V.V., Rodionova O.M., Evdokimova N.R., Belosludtseva N.V., Shigayeva M.I., Mironova G.D. Uridine treatment prevents myocardial injury in rat models of acute ischemia and ischemia/reperfusion by activating the mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 16999. DOI: 10.1038/s41598-021-96562-7.

Поступила в редакцию 12.03.2022; принята 13.05.2022.

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>.

Слесарев Сергей Михайлович – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии, экологии и природопользования, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: sergey_sl@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5080-1004>.

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>.

Образец цитирования

Белогубов П.В., Рузов В.И., Слесарев С.М., Шарафутдинова Р.Р. Индуцированная алкоголем экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста и структурные изменения кардиомиоцитов крыс. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 102–116. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-102-116.

ALCOHOL-INDUCED EXPRESSION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND STRUCTURAL CHANGES IN RAT CARDIOMYOCYTES

P.V. Belogubov, V.I. Ruzov, S.M. Clesarev, R.R. Sharafutdinova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The aim of the study is to reveal the ethanol effects on the expression of hypoxia-associated factors (HIF-1 α , VEGF-A) and structural changes in cardiomyocytes of healthy rats.

Materials and methods. Ethanol-induced structural changes in cardiomyocytes were studied in 60 outbred mature rats. Control animals were intragastrically injected with sterile 0.9% saline, experimental animals – with 40 % ethanol. Ethanol exposure on myocardium lasted 4 and 8 days. Morphological study of the heart was carried out after decapitation preceded by ether anesthesia. PCR tests were used to determine mRNA expression of HIF-1 α and VEGF-A genes from the left ventricle and serum concentration of vascular endothelial growth factor. Morphological studies of the left ventricle myocardium were carried out on histological sections using light microscopy.

Results. A short ethanol exposure was accompanied by fatty and granular cytoplasm degeneration of cardiomyocytes with erythrocyte stasis in capillaries, arterioles and venules. VEGF-A serum concentration in control rats was lower if compared with ethanol-induced rats. Gender differences to ethanol response were revealed, in particular, a more pronounced HIF-1 α and VEGF-A mRNA expression in females compared to males on the background of 4-day ethanol exposure, which correlated with VEGF-A level in blood serum. 8-day alcohol exposure was accompanied by an increase in VEGF-A mRNA expression in both female and male rats.

Conclusion. Ethanol exposure causes activation of HIF-1 α and VEGF-A transcription factors in cardiomyocytes of rats. It can be regarded as a mechanism of urgent adaptation without the development of pronounced structural maladaptive changes of the myocardium.

Key words: VEGF-A, HIF-1 α , hypoxia-associated factors, ethanol exposure, mRNA expression, alcohol-induced myocardial changes.

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

References

1. Luk'yanova L.D. Sovremennye problemy adaptatsii k gipoksii. Signal'nye mekhanizmy i ikh rol' v sistemnoy regulatsii [Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2011; 1: 3–19 (in Russian).
2. Serebrovskaya T.V. Novaya strategiya v lechenii bolezney: gipoksiya-indutsiruemyy faktor [A new strategy in the treatment of diseases: Hypoxia-inducible factor]. *Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk*. 2006; 1: 29–31 (in Russian).
3. Solkin A.A., Belyavskiy N.N., Kuznetsov V.I., Nikolaeva A.G. Osnovnye mekhanizmy formirovaniya zashchity golovnoy mozga pri adaptatsii k gipoksii [Main mechanisms of brain protection formation during adaptation to hypoxia]. *Vestnik VGMU*. 2012; 1 (11): 6–14 (in Russian).
4. Sadaghianloo N., Yamamoto K., Bai H., Tsuneki M., Protack C.D., Hall M.R., Declémy S., Hassen-Khodja R., Madri J., Dardik A. Increased Oxidative Stress and Hypoxia Inducible Factor-1 Expression during Arteriovenous Fistula Maturation. *Ann. Vasc. Surg.* 2017; 41: 225–234. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.09.014.
5. Serebrovskaya T.V. Gipoksiya-indutsibel'nyy faktor: rol' v patofiziologii dykhaniya [Hypoxia-inducible factor: Role in respiration pathophysiology]. *Ukrainskiy pul'monologicheskii zhurnal*. 2005; 3: 77–81 (in Russian).
6. Shustov E.B., Karkishchenko N.N., Dulya M.S., Semenov Kh.Kh., Okovityy S.V., Rad'ko S.V. Ekspressiya gipoksiya-indutsibel'nogo faktora NIF1 α kak kriteriy razvitiya gipoksii tkany [Expression of HIF1 α hypoxia-inducible factor as a criterion for tissue hypoxia development]. *Biomeditsina*. 2015; 4: 4–15 (in Russian).
7. Sun J.Y., Chen X.Y., Wang L., Ye W.X., Shen S.J., Yang J.L., Yao M., Yao D.F. Hypoxia-inducible factor-1 α mediates and regulates angiogenesis-related factors expression in hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020; 28 (11): 942–948. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200228-00074.
8. Morris N.L., Yeligar S.M. Role of HIF-1 α in Alcohol-Mediated Multiple Organ Dysfunction. *Biomolecules*. 2018; 8 (4): 170. DOI: 10.3390/biom8040170.
9. Satishchandran A., Ambade A., Rao S., Hsueh Y.C., Iracheta-Vellve A., Tornai D., Lowe P., Gyongyosi B., Li J., Catalano D., Zhong L., Kodys K., Xie J., Bala S., Gao G., Szabo G. MicroRNA 122, Regulated by GRLH2, Protects Livers of Mice and Patients From Ethanol-Induced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154 (1): 238–252. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.09.022.
10. Novikov V.E., Levchenkova O.S. Gipoksiyey indutsirovannyy faktor (HIF-1 α) kak mishen' farmakologicheskogo vozdeystviya [Hypoxia-inducing factor (HIF-1 α) as a target for pharmacological treatment]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2013; 11 (2): 8–16. DOI: 10.17816/RCF1128-16 (in Russian).
11. Kouvaras E., Christoni Z., Siasios I., Malizos K., Koukoulis G.K., Ioannou M. Hypoxia-inducible factor 1- α and vascular endothelial growth factor in cartilage tumors. *Biotech. Histochem.* 2019; 94 (4): 283–289. DOI: 10.1080/10520295.2018.1556806.
12. Zhu Y., Wang Y., Jia Y., Xu J., Chai Y. Roxadustat promotes angiogenesis through HIF-1 α /VEGF/VEGFR2 signaling and accelerates cutaneous wound healing in diabetic rats. *Wound Repair Regen.* 2019; 27 (4): 324–334. DOI: 10.1111/wrr.12708.
13. Zhao T., Zhao W., Meng W., Liu C., Chen Y., Gerling I.C., Weber K.T., Bhattacharya S.K., Kumar R., Sun Y. VEGF-C/VEGFR-3 pathway promotes myocyte hypertrophy and survival in the infarcted myocardium. *Am. J. Transl. Res.* 2015; 7 (4): 697–709.
14. Braile M., Marcella S., Cristinziano L., Galdiero M.R., Modestino L., Ferrara A.L., Varricchi G., Marone G., Loffredo S. VEGF-A in Cardiomyocytes and Heart Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (15): 5294. DOI: 10.3390/ijms21155294.

15. Merentie M., Rissanen R., Lottonen-Raikaslehto L., Huusko J., Gurzeler E., Turunen M.P., Holappa L., Makinen P., Ylä-Herttuala S. Doxycycline modulates VEGF-A expression: Failure of doxycycline-inducible lentivirus shRNA vector to knockdown VEGF-A expression in transgenic mice. *PLoS One*. 2018; 13 (1): e0190981. DOI: 10.1371/journal.pone.0190981.
16. Shodikulova G.Z. Vliyanie L-arginina na disfunktsiyu endoteliya u bol'nykh s vrozhdennym prolapsom mitral'nogo klapana [Effect of L-arginine on endothelial dysfunction in patients with congenital mitral valve prolapse]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 3 (95): 326–331 (in Russian).
17. Potente M., Carmeliet P. The Link Between Angiogenesis and Endothelial Metabolism. *Ann. Rev. Physiol.* 2017; 79: 43–66 DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105134.
18. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Miha C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Miha C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018; 59 (2): 455–467.
19. Pulkkinen H.H., Kiema M., Lappalainen J.P., Toropainen A., Beter M., Tirronen A., Holappa L., Niskanen H., Kaikkonen M.U., Ylä-Herttuala S., Laakkonen J.P. BMP6/TAZ-Hippo signaling modulates angiogenesis and endothelial cell response to VEGF. *Angiogenesis*. 2021; 24 (1): 129–144. DOI: 10.1007/s10456-020-09748-4.
20. Gianni-Barrera R., Butschkau A., Uccelli A., Certelli A., Valente P., Bartolomeo M., Groppa E., Burger M.G., Hlushchuk R., Heberer M., Schaefer D.J., Gürke L., Djonov V., Vollmar B., Banfi A. PDGF-BB regulates splitting angiogenesis in skeletal muscle by limiting VEGF-induced endothelial proliferation. *Angiogenesis*. 2018; 21 (4): 883–900. DOI: 10.1007/s10456-018-9634-5.
21. Radek K.A., Matthies A.M., Burns A.L., Heinrich S.A., Kovacs E.J., Dipietro L.A. Acute ethanol exposure impairs angiogenesis and the proliferative aspects of wound healing. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2005; 289: 1084–1090. DOI: 10.1152/ajpheart.00080.2005.
22. Chen Y., Zhao B., Zhu Y., Zhao H., Ma C. HIF-1-VEGF-Notch mediates angiogenesis in temporomandibular joint osteoarthritis. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11 (5): 2969–2982.
23. Gelashvili O.A. Variant periodizatsii biologicheskikh stadiy ontogeneza cheloveka i krysy [Variant of periodization of biologically similar stages of human and rat ontogenesis]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2008; 4 (22): 125–126 (in Russian).
24. Ryakhovskiy A.E., Enikeev D.A., Baykov D.E., Fatkullin K.V. Eksperimental'noe modelirovanie razlichnykh stepeney alkogol'nogo op'yaneniya u krysa [Experimental modeling of various degrees of alcohol intoxication in rats]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2017; 1 (67): 76–81 (in Russian).
25. Vtorushina Yu.S. Sostoyaniye op'yaneniya v sisteme norm Obshchey i Osobennoy chastey UK RF [Intoxication in the system of rules of General and Special parts of the Criminal Code]. *Sibirskiy yuridicheskii vestnik*. 2018; 2 (81): 71–75 (in Russian).
26. António C., Pöpke C., Rocha M., Diab H., Limami A.M., Obata T., Fernie A.R., van Dongen J.T. Regulation of primary metabolism in response to low oxygen availability as revealed by carbon and nitrogen isotope redistribution. *Plant Physiol.* 2016; 170 (1): 43–56. DOI: 10.1104/pp.15.00266.
27. Tsubul'nikov S.Yu. Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniya serdtsa: rol' Sa-kanalov 1-tipa i Na⁺/h⁺-obmennika, analiz eksperimental'nykh i klinicheskikh dannyykh [Ischemic and reperfusion injury of the heart: The role of L-type Ca²⁺ channel and Na⁺/h⁺ exchanger. Analysis of experimental and clinical data]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019; 105 (7): 801–811 (in Russian).
28. Zerrouh M., Sabashnikov A., Tenbrock A., Neef K., Merkle J., Eghbalzadeh K., Weber C., Liakopoulos O.J., Deppe A.C., Stamm C., Cowan D.B., Wahlers T., Choi Y.H. Dysregulation of proangiogenic factors in pressure-overload left-ventricular hypertrophy results in inadequate capillary growth. *Thromb. Cardiovasc. Dis.* 2019; 13: 1753944719841795. DOI: 10.1177/1753944719841795.
29. Xiao Y., Wang T., Song X., Yang D., Chu Q., Kang Y.J. Copper promotion of myocardial regeneration. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2020; 245 (10): 911–921. DOI: 10.1177/1535370220911604.
30. Semenza G.L. Oxygensensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu. Rev. Pathol.* 2014; 9: 47–71. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104720.
31. Serocki M., Bartoszewska S., Janaszak-Jasiecka A., Ochocka R.J., Collawn J.F., Bartoszewski R. miRNA regulate the HIF switch during hypoxia: a novel therapeutic target. *Angiogenesis*. 2018; 21 (2): 183–202. DOI: 10.1007/s10456-018-9600-2.
32. Chiu D.K., Tse A.P., Xu I.M., Di Cui J., Lai R.K., Li L.L., Koh H.Y., Tsang F.H., Wei L.L., Wong C.M., Ng I.O., Wong C.C. Hypoxia inducible factor HIF-1 promotes myeloid-derived suppressor cells accumu-

- lation through ENTPD2/CD39L1 in hepatocellular carcinoma. *Nat. Commun.* 2017; 8 (1): 517. DOI: 10.1038/s41467-017-00530-7.
33. Balykin M.V., Sagidova S.A., Zharkov A.S., Ayzyatulova E.D., Pavlov D.A., Antipov I.V. Vliyanie pre-ryvistoy gipobaricheskoy gipoksii na ekspressiyu hif-1 α i morfofunktsional'nye izmeneniya v miokarde [Effect of intermittent hypobaric hypoxia on HIF-1 α expression and morphofunctional changes in the myocardium]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2017; 2: 125–134. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6227 (in Russian).
34. Zhang D., Lv F.L., Wang G.H. Effects of HIF-1 α on diabetic retinopathy angiogenesis and VEGF expression. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22 (16): 5071–5076. DOI: 10.26355/eurrev_201808_15699.
35. Fan J., Lv H., Li J., Che Y., Xu B., Tao Z., Jiang W. Roles of Nrf2/HO-1 and HIF-1 α /VEGF in lung tissue injury and repair following cerebral ischemia/reperfusion injury. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234 (6): 7695–7707. DOI: 10.1002/jcp.27767.
36. Xiang Y., Yao X., Wang X., Zhao H., Zou H., Wang L., Zhang Q.X. Houshiheisan promotes angiogenesis via HIF-1 α /VEGF and SDF-1/CXCR4 pathways: in vivo and in vitro. *Biosci. Rep.* 2019; 39 (10): BSR 20191006. DOI: 10.1042/BSR20191006.
37. Dopico A.M., Bukiya A.N., Martin G.E. Ethanol modulation of mammalian BK channels in excitable tissues: molecular targets and their possible contribution to alcohol-induced altered behavior. *Front. Physiol.* 2014; 5: 466. DOI: 10.3389/fphys.2014.00466.
38. Lukyanova L.D., Sukoyan G.V., Kirova Y.I. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 154 (5): 597–601. DOI: 10.1007/s10517-013-2008-5.
39. Rana N.K., Singh P., Koch B. CoCl₂ simulated hypoxia induce cell proliferation and alter the expression pattern of hypoxia associated genes involved in angiogenesis and apoptosis. *Biol. Res.* 2019; 52 (1): 12. DOI: 10.1186/s40659-019-0221-z.
40. Rashid M., Zadeh L.R., Baradaran B., Molavi O., Ghesmati Z., Sabzichi M., Ramezani F. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression. *Gene*. 2021; 798: 145796. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145796.
41. Casillas A.L., Chauhan S.S., Toth R.K., Sainz A.G., Clements A.N., Jensen C.C., Langlais P.R., Miranti C.K., Cress A.E., Warfel N.A. Direct phosphorylation and stabilization of HIF-1 α by PIM1 kinase drives angiogenesis in solid tumors. *Oncogene*. 2021; 40 (32): 5142–5152. DOI: 10.1038/s41388-021-01915-1.
42. Tran J., Magenau A., Rodriguez M., Rentero C., Royo T., Enrich C., Thomas S.R., Grewal T., Gaus K. Activation of Endothelial Nitric Oxide (eNOS) Occurs through Different Membrane Domains in Endothelial Cells. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0151556. DOI: 10.1371/journal.pone.0151556.
43. Luengas-Martinez A., Hardman-Smart J., Rutkowski D., Purba T.S., Paus R., Young H.S. Vascular Endothelial Growth Factor Blockade Induces Dermal Endothelial Cell Apoptosis in a Clinically Relevant Skin Organ Culture Model. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2020; 33 (3): 110–118. DOI: 10.1159/000508344.
44. Bâ A. Alcohol and thiamine deficiency trigger differential mitochondrial transition pore opening mediating cellular death. *Apoptosis*. 2017; 22 (6): 741–752. DOI: 10.1007/s10495-017-1372-4.
45. Cinelli M.A., Do H.T., Miley G.P., Silverman R.B. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med. Res. Rev.* 2020; 40 (1): 158–189. DOI: 10.1002/med.21599.
46. Krenz M., Cohen M.V., Downey J.M. Protective and anti-protective effects of acute ethanol exposure in myocardial ischemia/reperfusion. *Pathophysiology*. 2004; 10 (2): 113–119. DOI: 10.1016/j.pathophys.2003.10.006.
47. Krylova I.B., Selina E.N., Bulion V.V., Rodionova O.M., Evdokimova N.R., Belosludtseva N.V., Shigaeva M.I., Mironova G.D. Uridine treatment prevents myocardial injury in rat models of acute ischemia and ischemia/reperfusion by activating the mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 16999. DOI: 10.1038/s41598-021-96562-7.

Received 12 March 2022; accepted 13 May 2022.

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>.

Slesarev Sergey Mikhaylovich, Doctor of Sciences (Biology), Associate Professor, Head of the Chair of Biology, Ecology and Nature Management, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: sergey_sl@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5080-1004>.

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>.

For citation

Belogubov P.V., Ruzov V.I., Clesarev S.M., Sharafutdinova R.R. Indutsirovannaya alkogolem ekspressiya sosudistogo endotelial'nogo faktora rosta i strukturnye izmeneniya kardiomiotsitov krysa [Alcohol-induced expression of vascular endothelial growth factor and structural changes in rat cardiomyocytes]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 2: 102–116. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-102-116 (in Russian).

УДК 616-006,615.849

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-117-127

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КНОТТИНА КАК НОСИТЕЛЯ ПЕПТИДА, ТРОПНОГО ПСМА

Е.А. Белобородов, Е.В. Юрова, Е.В. Расторгуева,
Е.С. Погодина, Д.Е. Сугак, А.Н. Фомин, Ю.В. Саенко

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

Рак предстательной железы является наиболее распространенным типом рака у мужчин. Ежегодно диагностируется около 1,3 млн случаев рака предстательной железы и более 400 тыс. смертей от данного заболевания и ожидается, что к 2040 г. это число удвоится. Классические методы лечения рака предстательной железы имеют множество недостатков, к которым относят также риск рецидива. Недостатки традиционной терапии привели к появлению таргетной радионуклидной терапии с использованием пептидов.

*Цель. Изучение эффективности связывания меченных ^{177}Lu кноттина, содержащих тропный ПСМА пептид в разных доменах, *in vitro* и их биораспределения *in vivo*.*

Материалы и методы. В работе использовались культуры клеток рака предстательной железы LNCaP, PC3, а также культура фибробластных клеток яичника CHO-K1. Синтез пептидов осуществлялся на пептидном синтезаторе ResPepSL (Intavis). Изучалась стабильность пептидов, их токсичность и связываемость с клеточными культурами, биораспределение на примере мышей BALB/c с привитыми клетками аденокарциномы молочной железы. Использовались методы хроматографии и радиометрии.

Результаты. Синтезированные пептиды, содержащие последовательность GTIQYPFSWGY, встроенную в узел U5-цитотоксин-Sth1a, более стабильны в плазме крови и физиологическом растворе, чем радиофармацевтический препарат ^{177}Lu -PSMA-617a, но имеют аналогичную с ним степень связывания. Исследования биораспределения у мышей BALB/c демонстрируют более высокий индекс связывания синтезированного пептида по сравнению с ^{177}Lu -PSMA-617.

Выводы. Модифицированные пептиды с пептидом, тропным к антигену PSMA, введенным в структуру токсина U5-Sth1a, демонстрируют высокую стабильность как в физиологическом растворе, так и в плазме крови, хорошее связывание как с клеточными культурами, так и с опухолями в организме.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кноттин, токсин пауков, радиофармпрепарат, стабильность, лютеций.

Введение. Ежегодно диагностируется около 1,3 млн новых случаев рака предстательной железы. В настоящее время около 10 млн мужчин живут с диагностированным раком предстательной железы и примерно 700 тыс. из них – с метастатическим раком. Метастатический рак является причиной более 400 тыс. смертей ежегодно, и ожидается, что к 2040 г. это число удвоится [1]. По статистике смертность от рака предстательной железы составляет от 3 до 18 %. С возрастом и при наличии хронических заболеваний данный показатель возрастает до 33 % [2].

Методы лечения рака предстательной железы могут различаться в зависимости от стадии, на которой был диагностирован рак, возраста и состояния здоровья пациента, а также зависят от предпочтений самого пациента [3].

К классическим методам лечения относят хирургическое вмешательство (радикальная простатэктомия), гормональную, лучевую терапию и химиотерапию [3–6]. Однако классические методы лечения имеют ряд недостатков, основными из которых являются многочисленные осложнения (недержание мочи, эректильная дисфункция, импотенция), возрастание риска развития рецидива заболевания, при этом некоторые методы неэффективны при метастазирующем раке предстательной железы [7–9].

Именно множественные побочные эффекты и зачастую низкая эффективность лечения способствовали появлению таргетной терапии [10]. Таргетная противораковая терапия представляет собой особый вариант радио- или химиотерапии, когда действующее вещество до-

ставляется непосредственно к мишени – раковой клетке [11]. Мишенью для таргетной терапии рака предстательной железы является простатспецифический мембранный антиген (ПСМА, PSMA), экспрессирующийся на мембранах клеток предстательной железы и в тысячи раз сильнее – на клетках рака предстательной железы [12].

Наиболее перспективным средством доставки действующего вещества к раковой клетке считаются пептиды, имеющие ряд преимуществ, в частности высокую проникающую способность из-за их небольшой массы [13].

Однако и у пептидных таргетных препаратов имеются недостатки, такие как низкая стабильность в среде организма, которые решаются применением пептидов с цистеиновым узлом, или кноттинов [14]. Кноттины представляют собой пептиды, обладающие структурой с тремя видами дисульфидных связей [15]. В типичном пептиде с цистеиновым узлом первый и четвертый, второй и пятый остатки цистеина образуют дисульфидные связи; дисульфидная связь, образованная между третьим и шестым остатками цистеина, проходит через эти первые два дисульфида, создавая макроциклический узел [16].

Цель исследования. Изучение эффективности связывания меченных Lu177 кноттинов, содержащих PSMA-тропную вставку в разных доменах, на примере культур клеток рака предстательной железы и их биораспределения.

Материалы и методы. В исследовании использовались следующие линии рака предстательной железы: LNCaP (получена из метастазов в лимфатическом узле), PC3 (получена из метастазов в кости), CHO-K1 (фибробластоподобные клетки яичника). Раковые линии культивировались в среде RPMI-1640 с 10 % фетальной бычьей сывороткой и 100 ед./мл пенициллина/стрептомицина во влажном инкубаторе при 37 °C и 5 % CO₂.

Для исследования синтезировались пептиды, спроектированные на основе токсина U5-Sth1a паука семейства *Scytodes thoracica*, в который встраивался PSMA с последовательностью GTIQYPFSWGY [17]. PSMA внедрялся в начале (DOTA-Knot/C0-C1), после первого цистеинового узла (DOTA-Knot/C1-C2) и

после второго цистеинового узла (DOTA-Knot/C2-C3) (рис. 1).

Пептиды были получены на пептидном синтезаторе ResPep SL (Intavis) методом твердофазного синтеза по стандартному протоколу с использованием защитной F-moc (fluorenylmethyloxycarbonyl chloride)-AA-группы на смоле TentaGel, где ангидрид уксусной кислоты применялся в качестве capping mixing, 0,5M HBTU (2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate) – в качестве активатора, NMM (N-Methylmorpholine) – катализатора, DMF (Dimethylformamide), NMP (N-Methyl-2-pyrrolidone) – растворителей, 20 % пиперидин – депротектора. После синтеза пептиды отщеплялись от смолы коктейлем, содержащим TFA (Trifluoroacetic acid) (92,5 %), TIPS (Triisopropylsilane) (5 %) и деионизированную воду (2,5 %). Далее отщепленные пептиды осаждались холодным MTBE (Methyltert-butylether) и сушились.

Синтезированные пептиды анализировались методами хроматографии и масс-спектрометрии.

Хроматографический анализ пептидов проводился с использованием хроматографической системы Shimadzu LC-20AD XR, оснащенной спектрофотометрическим детектором SPD-20A. Анализ осуществлялся методом обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Dr. Maisch Luna C18(2) по стандартному протоколу градиентного элюирования от 95 % А, 5 % В до 0 % А, 100 % В в течение 40 мин, где элюент А – деионизированная вода, элюент В – ацетонитрил. Объем образца составлял 20 мкл, детектирование осуществлялось на длине волны 215 нм.

Масс-спектрометрический анализ производился на программно-аппаратном комплексе MALDI-TOF MS серии FLEX (Bruker Daltonics, Germany).

Для дальнейшей работы пептиды метилились активным лютецием в форме ¹⁷⁷LuCl₃ в соляной кислоте 0,05 N. Реакционная смесь состояла из хлорида лютеция с активностью 3,5 MBq, растворенного пептида (конечная концентрация 0,05 мг/мл) и 0,2 М натрий-ацетатного буфера с pH 4. Мечение проводилось с использованием модуля для синтеза Gaia (Raytest, Германия) при температуре 80 °C в

течение 10 мин для кноттинов и 95 °С в течение 20 мин для фармацевтического препарата PSMA-617, используемого для сравнения.

Анализ и очистка пептида до и после синтеза проводились по указанному протоколу хроматографии. Активность измерялась с помощью радиодетектора Gabi (Raytest, Германия).

Использовались пептиды с радиохимической чистотой >95 %.

Исследование стабильности пептидов проводилось в течение 168 ч в физрастворе (рН 7,4) и плазме человека. Для определения стабильности в физрастворе к растворам пеп-

тидов ^{177}Lu -DOTA-Knot/C0-C1, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C2-C3 (100 мкл, 4,25 MBq) и ^{177}Lu -PSMA-617 (100 мкл, 10 MBq) добавлялся NaCl (0,9 %) в объеме 900 мкл. Каждая смесь инкубировалась при 4 °С и 21 °С в трех повторях и анализировалась методом хроматографии с детектором радиоактивности Gabi (Raytest, Германия) (рис. 1, 2) через 24, 48, 96 и 168 ч [18].

Для исследования стабильности в плазме пептиды в объеме 100 мкл (10 MBq) добавлялись к плазме крови человека и инкубировались при 37 °С в течение 168 ч [19].

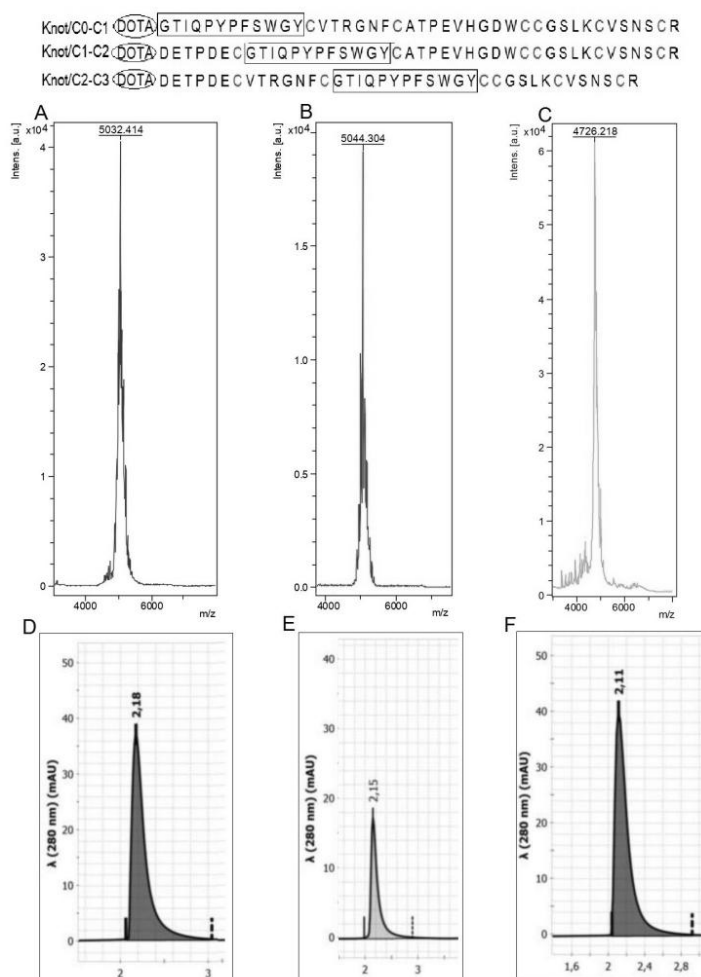


Рис. 1. Результаты синтеза PSMA-тропного пептида с последовательностью GTIQYPFSWGY, встроенного в разные участки токсина U5-Sth1a

Fig. 1. Synthesis of PSMA-tropic peptide with GTIQYPFSWGY sequence; the peptide is inserted into different sites of U5-Sth1a toxin

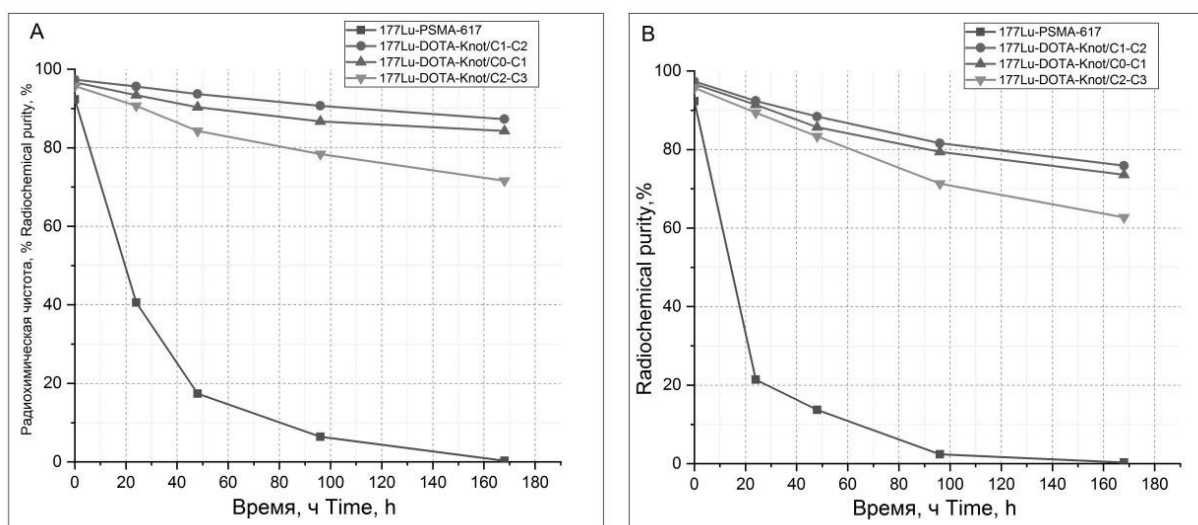


Рис. 2. Стабильность меченых пептидов ^{177}Lu -PSMA-617, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C0-C1, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C2-C3 в физрастворе (A) и в плазме крови (B)

Fig. 2. Stability of labeled peptides (^{177}Lu -PSMA-617, ^{177}Lu -DOTA-Knot / C0-C1, ^{177}Lu -DOTA-Knot / C1-C2 and ^{177}Lu -DOTA-Knot / C2-C3) in saline (A) and in blood plasma (B)

Для исследования связывания с культурой клетки высевались в планшеты в количестве 100 тыс. клеток на одну лунку планшета. После добавления меченого пептида (50 КБк) культуры инкубировались в PBS при температуре 37°C в атмосфере с 5 % CO_2 в течение 3 ч. В качестве сравнения использовался пептид ^{177}Lu -PSMA-617 [20]. Измерялась активность исходного раствора пептида, раствора PBS после инкубации и раствора со смывными клетками с помощью сцинтилляционного радиометра Triathler (Hidex Oy, Финляндия) с использованием кристалла йодистого натрия (NaI(Tl)). Результаты обрабатывались с помощью Excel.

Для анализа токсичности клетки линии СНО-K1 обрабатывались пептидом без метки в концентрации 0,5 мкМ через 24 ч после посева и в режиме реального времени контролировалась кинетика цитостатического ответа с помощью системы 16-луночного планшета RTCA S 16 xCELLigence (ACEA Biosciences, США). В качестве контрольного токсического препарата использовался менадион.

Распределение пептидов определялось через 4 и 24 ч после инъекции у мышей BALB/c с привитыми клетками аденокарциномы молоч-

ной железы по пять в каждой группе. Каждой особи вводилось 100 мкл (3,9 МБк) раствора меченого пептида через хвостовую вену. Животные умерщвлялись с использованием протоколов ухода за животными. Ткани взвешивались, их удельная активность в процентах от введенной дозы на грамм определялась с помощью сцинтилляционного радиометра Triathler (Hidex Oy, Финляндия) [21].

Каждое исследование проводилось в трех повторях для каждой подопытной группы. Результаты представлялись как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для оценки статистической значимости различий применялся t-критерий Стьюдента для парных переменных. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Синтезированные пептиды, очищенные хроматографическим методом до чистоты $>95\%$, исследовались на стабильность (рис. 2). По результатам данного исследования можно сделать вывод, что пептиды ^{177}Lu -DOTA-Knot/C0-C1, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C2-C3 обладают большей стабильностью по сравнению с ^{177}Lu -PSMA-617 как в физрастворе, так и в плазме крови. Радиохимическая чистота пеп-

тидов ^{177}Lu -DOTA-Knot/C0-C1, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C2-C3 сохраняются на уровне $>70\%$ в течение 168 ч в физрастворе и в течение 96 ч в плазме крови. Наибольшей стабильностью обладает пептид ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2, он сохраняет радиохимическую чистоту $>90\%$ в физрастворе и $>80\%$ в плазме в течение 96 ч. Полученные данные являются подтверждением гипотезы об увеличении стабильности препарата за счет встраивания в молекулу аминокислотной последовательности с дисульфидными связями. Исследование токсичности пептидов DOTA-Knot/C0-C1, DOTA-Knot/C1-C2,

DOTA-Knot/C2-C3 и менадиона по отношению к культуре CHO-K1 через 24 ч инкубации показало минимальные различия между группами, обработанными пептидами, и контрольной (рис. 3). Показатели положительного контроля клеточного индекса при обработке менадионом имеют отрицательные значения (-0,8), что свидетельствует о клеточной смерти. Статистически значимые различия были получены при сравнении с контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии токсичности исследуемых пептидов в концентрации 0,5 мкМ для клеток линии CHO-K1.

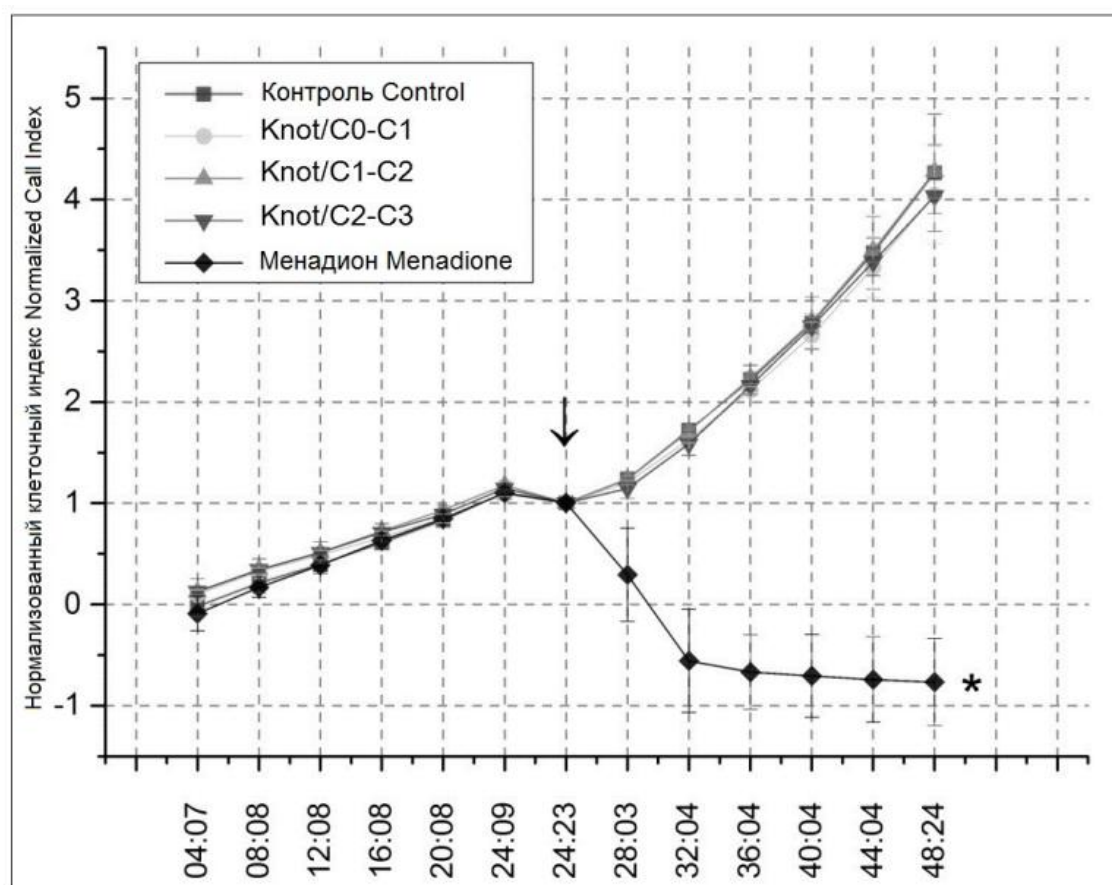


Рис. 3. Цитотоксические ответы клеток CHO-K1 после добавления пептидов (↓) DOTA-Knot/C0-C1, DOTA-Knot/C1-C2, DOTA-Knot/C2-C3 и менадиона через 24 ч инкубации (* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) при сравнении с контролем)

Fig. 3. Cytotoxic responses of CHO-K1 cells after addition of DOTA-Knot / C0-C1, DOTA-Knot / C1-C2 and DOTA-Knot / C2-C3 peptides (↓) and menadione, 24-hour incubation (* $p < 0.05$ – the difference is significant when compared with the control)

На рис. 4 показана степень связывания пептидов ^{177}Lu -PSMA-617, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C0-C1, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C2-C3 с клеточными линиями LNCaP, PC3 и CHO-K1 через 3 ч инкубации. Наибольшее связывание происходит с клетками культуры LNCaP, наименьшее – с CHO-K1.

Полученные результаты свидетельствуют о прикреплении пептидов к простатспецифическому мембранному антигену на поверхности клеток культуры LNCaP, поскольку концентрация PSMA на мембране клеток данной культуры максимальна.

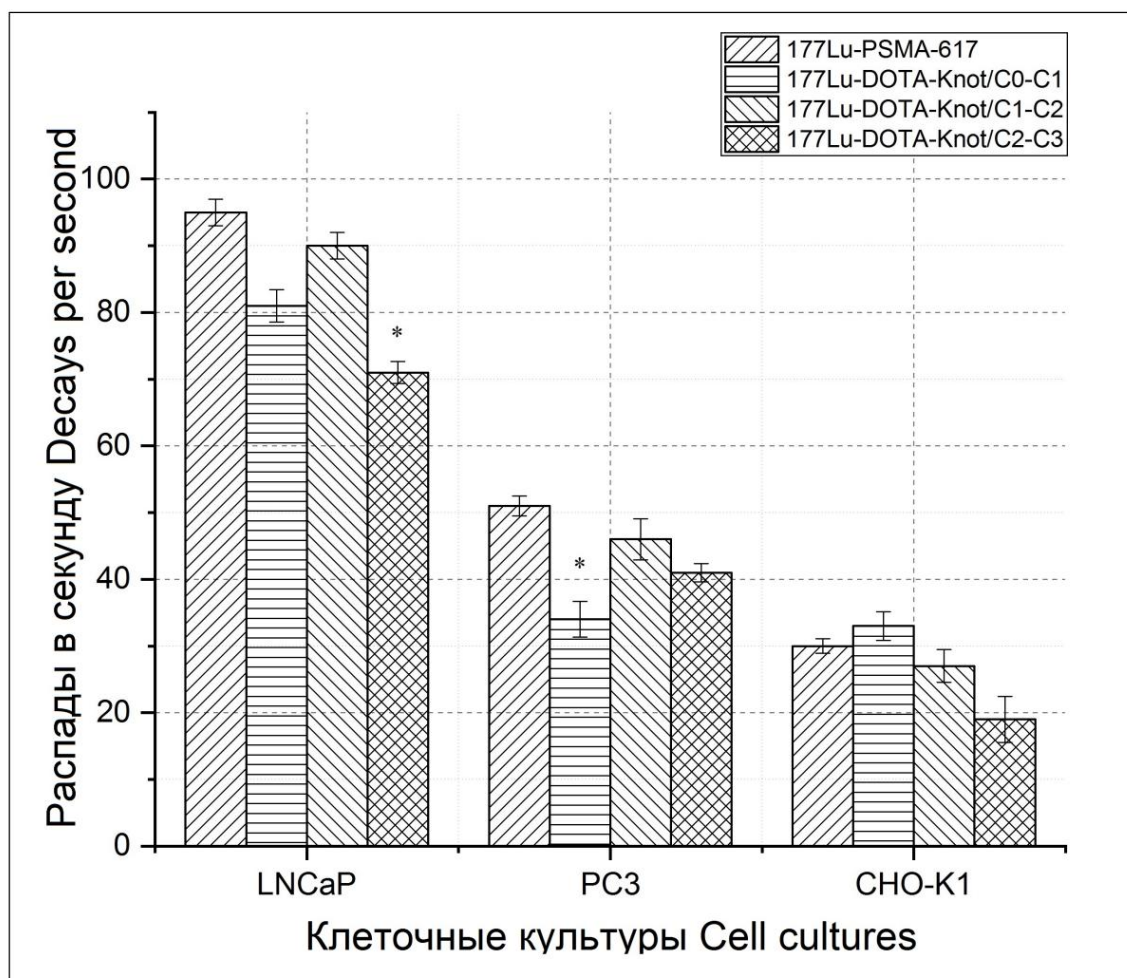


Рис. 4. Связывание меченых пептидов

^{177}Lu -PSMA-617, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C0-C1, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C2-C3 с мембраной опухолевых клеток линий LNCaP, PC3 и CHO-K1 через 3 ч инкубации (* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) при сравнении с ^{177}Lu -PSMA-617)

Fig. 4. Binding of labeled peptides (^{177}Lu -PSMA-617, ^{177}Lu -DOTA-Knot / C0-C1, ^{177}Lu -DOTA-Knot / C1-C2 and ^{177}Lu -DOTA-Knot / C2-C3) with the membrane of tumor cell lines (LNCaP, PC3 and CHO-K1), 3-hour incubation (* $p < 0.05$ – the difference is significant when compared with ^{177}Lu -PSMA-617)

Биораспределение пептидов ^{177}Lu -PSMA-617, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C0-C1, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C2-C3 в организме мышей линии BALB/c через 24 ч после инъекции представлено на рис. 5. Наибольшее связывание с опухолью наблюдается у пепти-

дов ^{177}Lu -PSMA-617 и ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2, в то время как ^{177}Lu -DOTA-Knot/C0-C1 и ^{177}Lu -DOTA-Knot/C2-C3 больше аккумулируются в печени, а ^{177}Lu -DOTA-Knot/C2-C3 – в желудке и кишечнике.

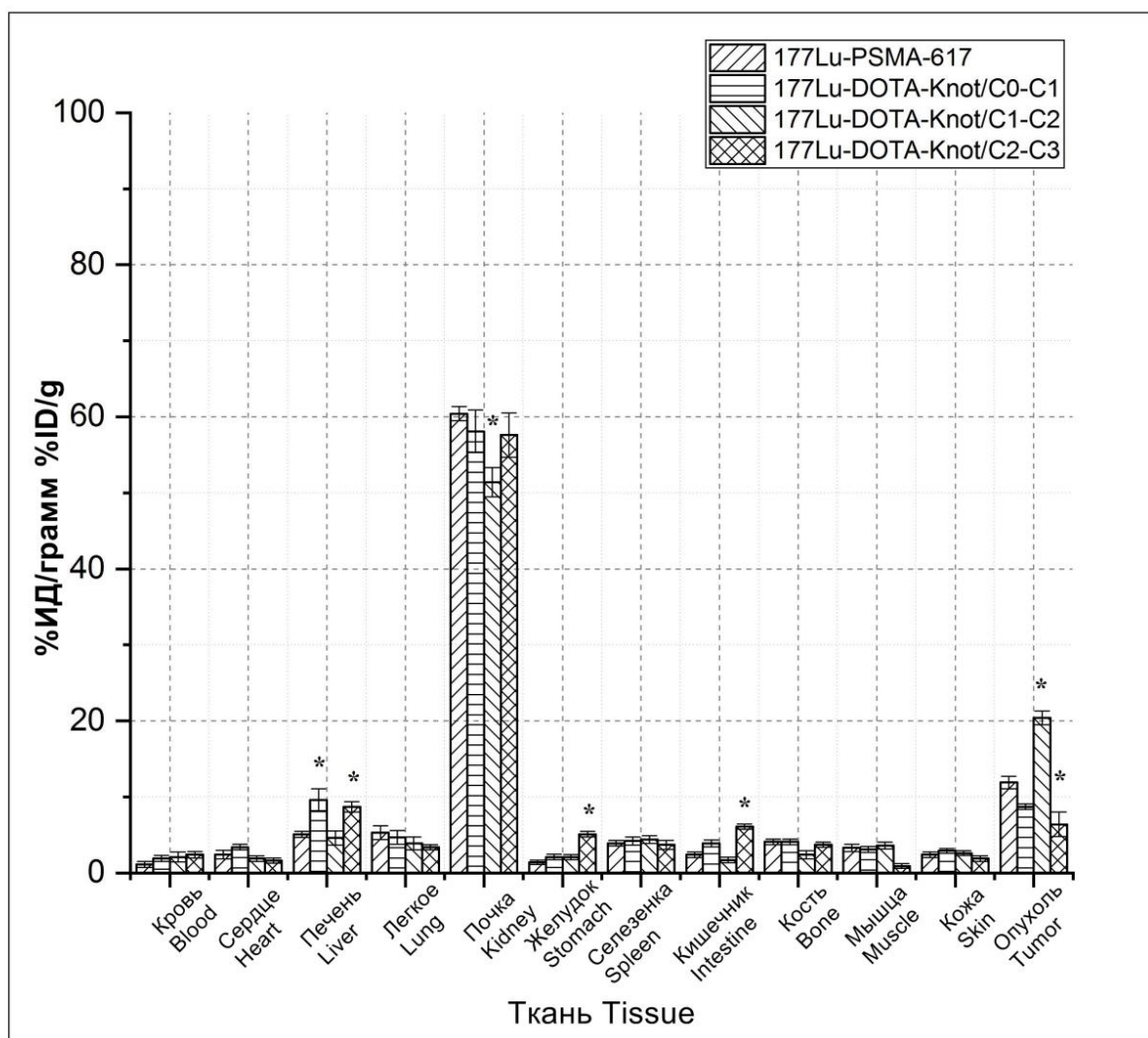


Рис. 5. Биораспределение ^{177}Lu -PSMA-617, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C0-C1, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2 и ^{177}Lu -DOTA-Knot/C2-C3 у мышей линии BALB/c с аденокарциномой молочной железы через 24 ч после инъекции (* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) по сравнению с ^{177}Lu -PSMA-617)

Fig. 5. Biodistribution of peptides (^{177}Lu -PSMA-617, ^{177}Lu -DOTA-Knot / C0-C1, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2 and ^{177}Lu -DOTA-Knot/C2-C3) in breast adenocarcinoma-bearing BALB/c mice, 24-hour intubation (* $p < 0.05$ – the difference is significant when compared with ^{177}Lu -PSMA-617)

Заключение. Исследование показало, что синтезированные пептиды ^{177}Lu -DOTA-Knot/C0-C1, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2 и ^{177}Lu -DOTA-Knot/C2-C3, содержащие последовательность GTIQYPFSWGY, вставленную в токсин U5-Sth1a, более стабильны в плазме крови и физиологическом растворе, а также проявляет большую степень связывания по сравнению с ^{177}Lu -PSMA-617. Исследования биораспределения ^{177}Lu -PSMA-617, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C0-C1, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2, ^{177}Lu -DOTA-Knot/C2-C3 у мышей линии

BALB/c с аденокарциномой молочной железы показали, что пептид ^{177}Lu -DOTA-Knot/C1-C2 имеет связывание с опухолью, аналогичное с ^{177}Lu -PSMA-617.

Таким образом, модифицированные пептиды с пептидом, тропным к антигену PSMA, встроенные в структуру токсина U5-Sth1a, демонстрируют высокую стабильность как в физиологическом растворе, так и в плазме крови, а также хорошее связывание как с клеточными культурами, так и с опухолями в организме.

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 18-44-732004 p_мк.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Sandhu S., Moore C.M., Chiong E., Beltran H., Bristow R.G., Williams S.G. Prostate cancer. The Lancet. 2021; 398 (10305): 1075–1090.
2. Litwin M.S., Tan H.-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. JAMA. 2017; 317 (24): 2532.
3. Moris L. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. European Urology. 2020; 77 (5): 614–627.
4. Lawrentschuk N., Trottier G., Kuk C., Zlotta A.R. Role of surgery in high-risk localized prostate cancer. Curr. Oncol. 2010; 17 (Suppl. 2): S25–S32.
5. Picard J.C., Golshayan A.R., Marshall D.T., Opfermann K.J., Keane T.E. The multi-disciplinary management of high-risk prostate cancer. Urol. Oncol. 2012; 30 (1): 3–15.
6. Mahmoud M., Honood A.R., Mothafir Y., Khaleel H., Yazan E. Primary metastatic prostate cancer between prognosis or adequate/proper medical therapy. World J. Surg. Oncol. 2021; 19 (1): 5.
7. Koupparis A., Gleave M.E. Multimodal approaches to high-risk prostate cancer. Curr. Oncol. 2010; 17 (Suppl. 2): S33–S37.
8. Bill-Axelsson A. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer – 29-Year Follow-up. N. Engl. J. Med. 2018; 379 (24): 2319–2329.
9. Law A.B., McLaren D.B. Non-surgical treatment for early prostate cancer. J.R. Coll. Physicians Edinb. 2010; 40 (4): 340–342.
10. Wüstemann T., Haberkorn U., Babich J., Mier W. Targeting prostate cancer: Prostate-specific membrane antigen based diagnosis and therapy. Medicinal Research Reviews. 2019; 39 (1): 40–69.
11. Baudino T.A. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. Curr. Drug Discov. Technol. 2015; 12 (1): 3–20.
12. Kawakami M., Nakayama J. Enhanced expression of prostate-specific membrane antigen gene in prostate cancer as revealed by in situ hybridization. Cancer Res. 1997; 57 (12): 2321–2324.
13. Dmitrieva M.D., Voitova A.A., Dymova M.A., Richter V.A., Kuligina E.V. Tumor-Targeting Peptides Search Strategy for the Delivery of Therapeutic and Diagnostic Molecules to Tumor Cells. International journal of molecular sciences. 2020; 22 (1): 314.
14. Moore S.J., Leung C.L., Norton H.K., Cochran J.R. Engineering agatoxin, a cystine-knot peptide from spider venom, as a molecular probe for in vivo tumor imaging. PloS One. 2013; 8 (4): e60498.
15. Kolmar H. Natural and Engineered Cystine Knot Miniproteins for Diagnostic and Therapeutic Applications. Current Pharmaceutical Design. 2011; 17 (38): 4329–4336.
16. Ackerman S.E., Currier N.V., Bergen J.M., Cochran J.R. Cystine-knot peptides: emerging tools for cancer imaging and therapy. Expert Review of Proteomics. 2014; 11 (5): 561–572.
17. Kun C., Wei J. Патент US № US20170240596A1; 2019.

18. Liu F., Zhu H., Yu J., Han X., Xie Q., Liu T., Xia C., Li N., Yang Z. 68Ga/177Lu-labeled DOTA-TATE shows similar imaging and biodistribution in neuroendocrine tumor model. *Tumor Biology*. 2017; 39 (6).
19. Pujatti P.B. Development of a novel bombesin analog radiolabeled with Lutetium-177: in vivo evaluation of the biological properties in Balb-C mice. *Cellular and molecular biology*. 2010; 56 (2): 18–24.
20. Cui C., Hanyu M., Hatori A., Zhang Y., Xie L., Ohya T., Fukada M., Suzuki H., Nagatsu K., Jiang C., Luo R., Shao G., Zhang M., Wang F. Synthesis and evaluation of [64Cu] PSMA-617 targeted for prostate-specific membrane antigen in prostate cancer. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017; 7 (2): 40–52.
21. Sharifi M., Jalilian A., Yousefina H., Alirezapour B., Bahrami-Samani A., Zolghadri S. Production, quality control, biodistribution and imaging studies of 177Lu-PSMA-617 in breast adenocarcinoma model. *Radiochimica Acta*. 2018; 106 (6): 507–513.

Поступила в редакцию 29.03.2022; принята 22.04.2022.

Авторский коллектив

Белобородов Евгений Алексеевич – аспирант, младший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

Юрова Елена Валерьевна – аспирант, младший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

Расторгуева Евгения Владимировна – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

Погодина Евгения Сергеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: janeg1411@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

Сугак Дмитрий Евгеньевич – инженер-исследователь НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

Фомин Александр Николаевич – кандидат технических наук, старший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: mr.fominan@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0826-1857>.

Саенко Юрий Владимирович – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

Образец цитирования

Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Расторгуева Е.В., Погодина Е.С., Сугак Д.Е., Фомин А.Н., Саенко Ю.В. Использование кноттина как носителя пептида, тропного ПСМА. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 117–127. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-117-127.

USE OF KNOTTIN AS A PSMA-TROPIC PEPTIDE CARRIER

E.A. Beloborodov, E.V. Yurova, E.V. Rastorgueva,
E.S. Pogodina, D.E. Sugak, A.N. Fomin, Yu.V. Saenko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Prostate cancer is the most common type of cancer in males. Approximately 1.3 million cases of prostate cancer and over 400,000 deaths from the disease are diagnosed annually. The number of deaths is expected to double by 2040. Common methods of prostate cancer treatment have many disadvantages; one of them is the relapse risk. The shortcomings of traditional therapy have led to peptide-receptor radionuclide therapy.

The aim of the study is to examine binding efficiency of Lu177 labeled knottins containing PSMA-tropic peptide in different domains in vitro and their biodistribution in vivo.

Materials and Methods. We used prostate cancer cell (LNCaP, PC3) and ovarian fibroblast cell (CHO-K1) cultures. The peptides were synthesized using a peptide synthesizer (ResPepSL, Intavis).

We studied peptide stability, their toxicity, binding to cell cultures, and biodistribution on the example of breast adenocarcinoma-bearing BALB/c mice. Chromatographic methods and radiometric techniques were used.

Results. The synthesized peptides with GTIQPYPSWGY sequence inserted into U5-cytotoxin-Sth1a node are more stable in blood plasma and saline than 177Lu-PSMA-617a, but have a similar degree of binding. Biodistribution studies in BALB/c mice show a higher binding index of the synthesized peptide if compared to 177Lu-PSMA-617.

Conclusion. Modified peptides with a PSMA-tropic peptide inserted into the structure of U5-Sth1a toxin demonstrate high stability both in saline and in blood plasma, as well as good binding to cell cultures and tumors.

Key words: prostate cancer, knottin, spider toxin, radiopharmaceutical, stability, lutetium.

The study is supported by the Russian Foundation for Basic Research, project no. 18-44-732004 p_мк.

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

References

1. Sandhu S., Moore C.M., Chiong E., Beltran, H., Bristow R.G., Williams S.G. Prostate cancer. *The Lancet*. 2021; 398 (10305): 1075–1090.
2. Litwin M.S., Tan H.-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *JAMA*. 2017; 317 (24): 2532.
3. Moris L. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *European Urology*. 2020; 77 (5): 614–627.
4. Lawrentschuk N., Trottier G., Kuk C., Zlotta A.R. Role of surgery in high-risk localized prostate cancer. *Curr. Oncol*. 2010; 17 (Suppl. 2): S25–S32.
5. Picard J.C., Golshayan A.R., Marshall D.T., Opfermann K.J., Keane T.E. The multi-disciplinary management of high-risk prostate cancer. *Urol. Oncol*. 2012; 30 (1): 3–15.
6. Mahmoud M., Honood A.R., Mothafir Y., Khaleel H., Yazan E. Primary metastatic prostate cancer between prognosis or adequate/proper medical therapy. *World J. Surg. Oncol*. 2021; 19 (1): 5.
7. Koupparis A., Gleave M.E. Multimodal approaches to high-risk prostate cancer. *Curr. Oncol*. 2010; 17 (Suppl. 2): S33–S37.
8. Bill-Axelson A. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer – 29-Year Follow-up. *N. Engl. J. Med*. 2018; 379 (24): 2319–2329.
9. Law A.B., McLaren D.B. Non-surgical treatment for early prostate cancer. *J.R. Coll. Physicians Edinb*. 2010; 40 (4): 340–342.
10. Wüstemann T., Haberkorn U., Babich J., Mier W. Targeting prostate cancer: Prostate-specific membrane antigen based diagnosis and therapy. *Medicinal Research Reviews*. 2019; 39 (1): 40–69.
11. Baudino T.A. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. *Curr. Drug Discov. Technol*. 2015; 12 (1): 3–20.
12. Kawakami M., Nakayama J. Enhanced expression of prostate-specific membrane antigen gene in prostate cancer as revealed by in situ hybridization. *Cancer Res*. 1997; 57 (12): 2321–2324.

13. Dmitrieva M.D., Voitova A.A., Dymova M.A., Richter V.A., Kuligina E.V. Tumor-Targeting Peptides Search Strategy for the Delivery of Therapeutic and Diagnostic Molecules to Tumor Cells. *International journal of molecular sciences*. 2020; 22 (1): 314.
14. Moore S.J., Leung C.L., Norton H.K., Cochran J.R. Engineering agatoxin, a cystine-knot peptide from spider venom, as a molecular probe for in vivo tumor imaging. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e60498.
15. Kolmar H. Natural and Engineered Cystine Knot Miniproteins for Diagnostic and Therapeutic Applications. *Current Pharmaceutical Design*. 2011; 17 (38): 4329–4336.
16. Ackerman S.E., Currier N.V., Bergen J.M., Cochran J.R. Cystine-knot peptides: emerging tools for cancer imaging and therapy. *Expert Review of Proteomics*. 2014; 11 (5): 561–572.
17. Kun C., Wei J. Патент US № US20170240596A1; 2019.
18. Liu F., Zhu H., Yu J., Han X., Xie Q., Liu T., Xia C., Li N., Yang Z. 68Ga/177Lu-labeled DOTA-TATE shows similar imaging and biodistribution in neuroendocrine tumor model. *Tumor Biology*. 2017; 39 (6).
19. Pujatti P.B. Development of a novel bombesin analog radiolabeled with Lutetium-177: in vivo evaluation of the biological properties in Balb-C mice. *Cellular and molecular biology*. 2010; 56 (2): 18–24.
20. Cui C., Hanyu M., Hatori A., Zhang Y., Xie L., Ohya T., Fukada M., Suzuki H., Nagatsu K., Jiang C., Luo R., Shao G., Zhang M., Wang F. Synthesis and evaluation of [64Cu] PSMA-617 targeted for prostate-specific membrane antigen in prostate cancer. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017; 7 (2): 40–52.
21. Sharifi M., Jalilian A., Yousefina H., Alirezapour B., Bahrami-Samani A., Zolghadri S. Production, quality control, biodistribution and imaging studies of 177Lu-PSMA-617 in breast adenocarcinoma model. *Radiochimica Acta*. 2018; 106 (6): 507–513.

Received 29 March 2022; accepted 22 April 2022.

Information about the authors

Beloborodov Evgeniy Alekseevich, Post-graduate Student, Junior Researcher, S.P. Kapitsa Technology Research Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

Yurova Elena Valer'evna, Post-graduate Student, Junior Researcher, S.P. Kapitsa Technology Research Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

Rastorgueva Evgeniya Vladimirovna, Senior Lecturer, Chair of General and Clinical Pharmacology with a Course in Microbiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

Pogodina Evgeniya Sergeevna, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, S.P. Kapitsa Technology Research Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: janeg1411@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

Sugak Dmitriy Evgen'evich, Research Engineer, S.P. Kapitsa Technology Research Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

Fomin Aleksandr Nikolaevich, Candidate of Sciences (Technical Sciences), Senior Researcher, S.P. Kapitsa Technology Research Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: mr.fominan@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0826-1857>.

Saenko Yuriy Vladimirovich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Leading Researcher, S.P. Kapitsa Technology Research Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

For citation

Beloborodov E.A., Yurova E.V., Rastorgueva E.V., Pogodina E.S., Sugak D.E., Fomin A.N., Saenko Yu.V. Ispol'zovanie knottina kak nositelya peptida, tropnogo PSMA [Use of knottin as a PSMA-tropic peptide carrier]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 2: 117–127. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-117-127 (in Russian).

УДК 616.831.31-005.4-092.913:618.33
DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-128-138

ДЫХАНИЕ МИТОХОНДРИЙ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович, И.К. Дремза, М.А. Носович, К.А. Храповицкая

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Выяснение механизмов развития энергодефицита при ишемическом повреждении целесообразно для детализации патогенеза и оценки соотношения процессов повреждения и компенсации при данной патологии.

Цель. Изучение показателей дыхания митохондрий гомогенатов головного мозга крыс при его тотальной и субтотальной ишемии.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 88 самцах беспородных белых крыс массой 260 ± 20 г с соблюдением требований Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей.

Результаты. В группе СИГМ продолжительностью 1 ч, по сравнению с контрольной группой, в присутствии малата/глутамата V2 увеличилась на 24 (18; 27) % ($p < 0,05$), а коэффициент акцепторного контроля и коэффициент фосфорилирования уменьшились на 25 (17; 29) % ($p < 0,05$). Остальные показатели (V1, V3, V4, коэффициент дыхательного контроля) не изменялись ($p > 0,05$). В присутствии малата/глутамата при 1-часовой СИГМ показатели митохондриального дыхания V1, V2, V3 и V4 были больше, чем при 1-часовой ТИГМ, на 89 (82; 93), 58 (55; 63), 24 (21; 29) и 32 (27; 37) % соответственно ($p < 0,05$). Уменьшение показателей V1, V2, и V3 при 1-суточной СИГМ является следствием снижения содержания кислорода для митохондриального дыхания. Угнетение энергетических процессов было более выраженным, чем при 1-часовой СИГМ, что отражает крайне низкий коэффициент фосфорилирования.

Изменение показателей V1, V2 и V3 при 1-часовой СИГМ и 1-часовой ТИГМ было разнонаправленным. Их увеличение при СИГМ связано с разобщением окисления и фосфорилирования, в то время как уменьшение при ТИГМ – с недостатком субстратов для митохондриального дыхания.

Выводы. Наиболее выраженное уменьшение показателей дыхания митохондриальной фракции гомогенатов головного мозга происходит при тотальной ишемии головного мозга вследствие полного прекращения кровоснабжения его нейронов.

Ключевые слова: митохондрии, ишемия, нейроны, дыхание.

Введение. Энергообмен в клетке связан с митохондриями, которые играют важную роль в процессах жизнедеятельности, участвуя не только в образовании АТФ, но и в хранении и передаче наследственной информации, апоптозе и пластических процессах [1–3].

Митохондрии – весьма мобильные и пластичные органеллы, которые регулярно изменяют собственную конфигурацию, обладают способностью к слиянию и последующему разделению. Передвижение митохондрий в цитоплазме связано с микротрубочками, что определяет их ориентацию и распределение в клетке. В некоторых клетках митохондрии образуют длинные подвижные филаменты или цепочки, а в других – фиксированы вблизи мест потребления АТФ [4, 5].

Нейроны нуждаются в постоянном поступлении АТФ для их стабильности и поддержания уровня ионов калия K^+ внутри клетки, а ионов натрия и кальция – снаружи. В покое головной мозг потребляет до 20 % получаемого организмом кислорода. В нормальных условиях эффективное биологическое окисление является основным источником богатых энергией фосфатных соединений, необходимых для обновления структур, соответствующей функциональной активности клеток [4].

Выяснение механизмов развития энергодефицита при ишемическом повреждении целесообразно для детализации патогенеза и оценки соотношения процессов повреждения и компенсации при данной патологии.

Церебральная ишемия является тяжелым заболеванием, которое занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так и во всем мире. Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из основных причин инвалидизации и потери трудоспособности людей. Церебральная ишемия приводит к тяжелой дисфункции нейронов головного мозга. Таким образом, возрастает актуальность поиска новых путей патогенетической терапии данного заболевания. В связи с этим необходимо выяснить энергетическую функцию митохондрий при церебральной ишемии различной степени тяжести.

В настоящей работе в сравнительном аспекте впервые изучены первый и второй комплекс дыхательной цепи митохондрий при церебральной ишемии различной степени тяжести (субтотальной и тотальной).

Цель исследования. Изучение показателей дыхания митохондрий гомогенатов головного мозга крыс при его тотальной и субтотальной ишемии.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 88 самцах беспородных белых крыс массой 260 ± 20 г с соблюдением требований Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей.

Моделирование ишемии головного мозга (ИГМ) осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40–50 мг/кг).

В исследованиях использованы модели тотальной (ТИГМ) и субтотальной (СИГМ) ишемии головного мозга.

ТИГМ моделировали путем декапитации животных, СИГМ – путем одномоментной перевязки обеих общих сонных артерий (ОСА). Забор материала для изучения тканевого дыхания митохондрий осуществляли спустя 1 ч и 24 ч после декапитации или перевязки ОСА.

Контрольную группу составили ложно оперированные крысы аналогичных пола и веса.

Для исследования митохондриального дыхания головной мозг извлекали на холоде (0–4 °C), осушали фильтровальной бумагой, взвешивали и гомогенизировали в среде выде-

ления, содержащей 0,32 М сахарозы, 10 mM Трис-HCl, 1 mM ЭДТА, pH 7,4 (в соотношении 1:10), используя гомогенизатор Поттера – Эвельгейма с тефлоновым пестиком [6, 7].

Митохондрии изолировали методом дифференциального центрифугирования. Ядерную фракцию отделяли центрифугированием при 600 g в течение 10 мин (4 °C). Полученный супернатант центрифугировали при 8500 g в течение 10 мин (4 °C), митохондриальный осадок дважды промывали в среде выделения, ресуспендировали до концентрации белка 35–40 мг/мл в среде выделения и хранили в короткой пробирке на льду. Концентрацию белка определяли по методу Лоури.

Для изучения митохондриального дыхания концентрированную суспензию митохондрий вносили в термостатируемую герметичную полярографическую ячейку со средой инкубации в количестве, обеспечивающем конечную концентрацию белка в ячейке 1 мг/мл. Инкубационная среда для регистрации дыхания митохондрий включала 0,17 М сахарозы, 40 mM KCl, 10 mM Трис-HCl, 5 mM KH_2PO_4 , 8 mM KHCO_3 , 0,1 mM ЭДТА, pH 7,4.

Принцип работы полярографической ячейки объемом 3,0 мл основан на регистрации поглощения кислорода митохондриями с помощью встроенного электрода Кларка при температуре 25 °C (рис. 1).

Регистрацию изменений напряжения кислорода (pO_2) в суспензии митохондрий осуществляли с помощью электронного регистратора КСП-4.

Калибровку электрода Кларка проводили путем последовательного продувания через ячейку воздуха (pO_2 воздуха) и газообразного азота ($\text{pO}_2=0$ мм рт. ст.).

После регистрации скорости базального (эндогенного) дыхания при отсутствии субстрата в суспензию митохондрий поочередно вводили субстраты дыхания (малат (2 mM)/глутамат (5 mM) или сукцинат (5 mM)), а затем АДФ в количестве 200 нмоль/мл. По полученным полярограммам рассчитывали скорость дыхания митохондрий в разных метаболических состояниях и коэффициенты, характеризующие сопряжение процессов окисления и фосфорилирования.

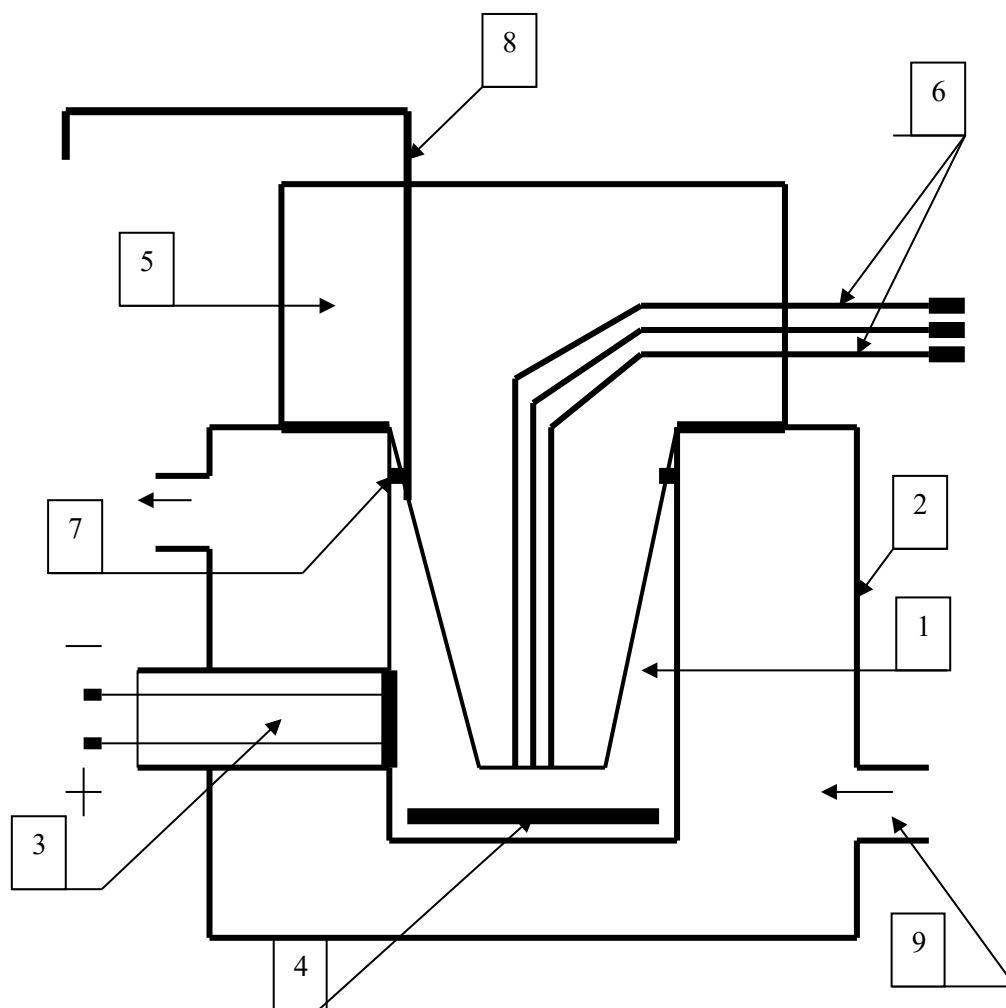


Рис. 1. Полярографическая ячейка для исследования респираторной активности митохондрий:
 1 – ячейка; 2 – термостатируемая камера; 3 – электрод Кларка; 4 – магнитная мешалка;
 5 – герметизирующая пробка; 6 – каналы для дозированного анаэробного введения субстратов и АДФ;
 7 – уплотнительное кольцо; 8 – канал для выведения воздуха и избытка жидкости;
 9 – штуцер для подключения к ультратермостату

Fig. 1. Polarographic cell for studying the respiratory mitochondria activity:
 1 – cell; 2 – thermostatically controlled chamber; 3 – Clarke electrode; 4 – magnetic stirrer; 5 – sealing plug;
 6 – channels for dosed anaerobic administration of substrates and ADP; 7 – sealing ring;
 8 – channel for removing air and excess liquid; 9 – fitting for connection to an ultra-thermostat

Регистрировали следующие показатели дыхания митохондрий: V1 – скорость базального дыхания, V2 – скорость субстратзависимого дыхания, V3 – скорость дыхания, сопряженного с фосфорилированием (после внесения АДФ), V4 – скорость дыхания после завершения фосфорилирования добавленного АДФ. Определяли показатели, характеризующие сопряжение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях: коэффициент акцепторного контроля ($AK = V3/V2$), коэффициент дыхательного контроля ($DK = V3/V4$) и коэффициент фосфорилирования ($АДФ/О$).

Использование растворов малата/глутамата и сукцината позволяет оценить степень функциональной активности цепи переноса электронов (ЦПЭ) в митохондриях в целом, а в особенности – I и II комплексов ЦПЭ [8, 9].

Для предотвращения систематической ошибки измерений образцы головного мозга контрольной и опытных групп животных изучали в одинаковых условиях.

В результате исследований получены количественные непрерывные данные. Так как в эксперименте использованы малые выборки,

которые имели ненормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$ (тест Краскелла – Уоллиса с поправкой Бонферони) [10].

Результаты и обсуждение. По сравнению с контролем при 1-часовой ТИГМ в присутствии малата/глутамата, характеризующего состояние I (НАДН-дегидрогеназного) комплекса цепи переноса электронов, V1 уменьшилась на 65 % ($p < 0,05$), V2 – на 41 % ($p < 0,05$), V3 – на 25 % ($p < 0,05$), а коэффициент фосфорилирования – на 78 % ($p < 0,05$). Остальные показатели (V4, коэффициент акцепторного контроля и коэффициент дыхательного контроля) не изменялись (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Показатели дыхания митохондриальной фракции гомогенатов головного мозга крыс при тотальной церебральной ишемии в присутствии малата/глутамата и сукцината, Me (LQ; UQ)

Respiration indices of the mitochondrial fraction of rat brain homogenates in total cerebral ischemia using malate/glutamate and succinate, Me (LQ; UQ)

Группы Group	V1 (нг ат O/(мин×мг белка)) (atomic O (ng) /min×protein (mg)	V2 (нг ат O/(мин×мг белка)) (atomic O (ng) /min×protein (mg)	V3 (нг ат O/(мин×мг белка)) (atomic O (ng) /min×protein (mg)	V4 (нг ат O/(мин×мг белка)) (atomic O (ng) /min×protein (mg)	Коэффици- ент акцеп- торного контроля Acceptor control ratio	Коэффици- ент дыха- тельного контроля Respiratory control ratio	Коэффици- ент фосфо- рилирова- ния Phosphoryla- tion coefficient
Малат/глутамат Malate/glutamate							
Контроль Control	18 (14; 19)	27 (26; 27)	51 (48; 56)	31 (27; 34)	2,0 (1,8; 3,0)	1,6 (1,6; 1,7)	2,0 (1,9; 2,1)
ТИГМ 1 ч 1-hour TCI	6 (4; 9)*	16 (11; 19)*	38 (32; 39)*	26 (18; 30)	2,3 (1,7; 3,5)	1,6 (1,5; 1,8)	0,5 (0,4; 0,6)*
ТИГМ 1 сут 24-hour TCI	2 (2; 5)*	14 (11; 19)*	28 (18; 36)*	22 (18; 27)	1,8 (1,7; 1,9)	1,0 (1,0; 1,2)*+	0,0 (0,0; 0,0)*
Сукцинат Succinate							
Контроль Control	17 (15; 17)	34 (28; 36)	66 (65; 68)	38 (36; 40)	2,0 (1,9; 2,3)	1,8 (1,7; 1,9)	1,9 (1,8; 1,9)
ТИГМ 1 ч 1-hour TCI	9 (6; 12)*	14 (9; 17)*	26 (15; 32)*	26 (15; 30)*	1,6 (1,2; 1,9)	1,0 (1,0; 1,0)*	0,0 (0,0; 0,0)*
ТИГМ 1 сут 24-hour TCI	2 (1; 3)*+	12 (9; 14)*	13 (11; 16)*	13 (11; 16)*	1,2 (1,1; 1,3)*	1,0 (1,0; 1,0)*	0,0 (0,0; 0,0)*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля, + – $p < 0,05$ по сравнению с 1-часовой ТИГМ.

Note. * – $p < 0.05$ compared with the control group, + – $p < 0.05$ compared with 1-hour TCI (TCI – total cerebral ischemia).

В присутствии сукцината, отражающего работу II комплекса (сукцинатдегидрогеназного) цепи переноса электронов, установлено уменьшение показателей энергообмена по сравнению с контролем: V1 – на 44 % ($p<0,05$), V2 – на 60 % ($p<0,05$), V3 – на 59 % ($p<0,05$), V4 – на 32 % ($p<0,05$).

Коэффициент дыхательного контроля уменьшился на 45 % ($p<0,05$), коэффициент фосфорилирования при 1-часовой ТИГМ равнялся нулю. Коэффициент акцепторного контроля не изменялся ($p>0,05$).

Уменьшение скорости базального дыхания было более выражено при использовании сукцината, чем при использовании малата/глутамата (на 21 %, $p<0,05$), что свидетельствует о большем повреждении II комплекса (сукцинатдегидрогеназного) ЦПЭ при ТИГМ. Различий между другими показателями не было ($p>0,05$).

В условиях 1-суточной ТИГМ в присутствии малата/глутамата V1 уменьшилась на 90 % ($p<0,05$), V2 – на 46 % ($p<0,05$), V3 – на 45 % ($p<0,05$), коэффициент дыхательного контроля снизился на 35 % ($p<0,05$). Показатель V4 и коэффициент акцепторного кон-

троля не изменялись ($p>0,05$). Коэффициент фосфорилирования (АДФ/О) при использовании как сукцината, так и малата/глутамата при 1-суточной ТИГМ, как и при 1-часовой ТИГМ, равнялся нулю. По сравнению с 1-часовой ТИГМ коэффициент дыхательного контроля при 1-суточной ТИГМ был меньше на 41 % ($p<0,05$). Различий по остальным показателям не отмечалось (табл. 1).

В присутствии сукцината при 1-суточной ТИГМ по сравнению с контролем было отмечено уменьшение V1 – на 90 %, ($p<0,05$), V2 – на 65 % ($p<0,05$), V3 – на 78 % ($p<0,05$), V4 – на 67 % ($p<0,05$). Коэффициенты дыхательного и акцепторного контроля уменьшились на 45 и 40 % соответственно ($p<0,05$), а коэффициент фосфорилирования равнялся нулю ($p<0,05$). Кроме того, в присутствии сукцината при 1-суточной ТИГМ по сравнению с 1-часовой ТИГМ показатель V1 был меньше на 80 % ($p<0,05$).

Изменения митохондриального дыхания по отношению к уровню контроля при использовании обоих субстратов были равнозначны ($p>0,05$).

Таблица 2
Table 2

Показатели дыхания митохондриальной фракции гомогенатов головного мозга крыс при субтотальной церебральной ишемии в присутствии малата/глутамата и сукцината, Me (LQ; UQ)

Respiration indices of the mitochondrial fraction of rat brain homogenates in subtotal cerebral ischemia using malate/glutamate and succinate, Me (LQ; UQ)

Группы Group	V1 (нг ат О/(мин×мг белка)) (atomic O (ng) /min×pro- tein (mg)	V2 (нг ат О/(мин×мг белка)) (atomic O (ng) /min×pro- tein (mg)	V3 (нг ат О/(мин×мг белка)) (atomic O (ng) /min×pro- tein (mg)	V4 (нг ат О/(мин×мг белка)) (atomic O (ng) /min×pro- tein (mg)	Коэффици- ент акцептор- ного контроля Acceptor control ratio	Коэффици- ент дыхатель- ного контроля Respiratory control ratio	Коэффици- ент фосфорили- рования Phosphoryla- tion coefficient
Малат/глутамат Malate/glutamate							
Контроль Control	18 (14; 19)	27 (26; 27)	51 (48; 56)	31 (27; 34)	2,0 (1,8; 3,0)	1,6 (1,6; 1,7)	2,0 (1,9; 2,1)
СИГМ 1 ч 1-hour SCI	18 (18; 27)	36 (35; 38)*	50 (48; 51)	32 (30; 37)	1,5 (1,3; 1,5)*	1,4 (1,3; 1,6)	1,5 (1,4; 1,5)*
СИГМ 1 сут 24-hour SCI	6 (1; 6)*+	14 (6; 24)*+	27 (8; 42)*+	21 (7; 22)*+	1,1 (0,9; 1,3)*	1,4 (1,2; 1,5)*	1,4 (0,6; 1,6)*

Группы Group	V1 (нг ат О/(мин×мг белка)) (atomic O (ng) /min×pro- tein (mg)	V2 (нг ат О/(мин×мг белка)) (atomic O (ng) /min×pro- tein (mg)	V3 (нг ат О/(мин×мг белка)) (atomic O (ng) /min×pro- tein (mg)	V4 (нг ат О/(мин×мг белка)) (atomic O (ng) /min×pro- tein (mg)	Коэффици- ент акцептор- ного контроля Acceptor control ratio	Коэффици- ент дыхатель- ного контроля Respiratory control ratio	Коэффици- ент фосфорили- рования Phosphoryla- tion coefficient
Сукцинат Succinate							
Контроль Control	17 (15; 17)	34 (28; 36)	66 (65; 68)	38 (36; 40)	2,0 (1,9; 2,1)	1,8 (1,7; 1,9)	1,9 (1,8; 1,9)
СИГМ 1 ч 1-hour SCI	27 (19; 27)*	39 (37; 42)*	50 (48; 54)*	40 (37; 41)	1,3 (1,2; 1,3)*	1,4 (1,2; 1,4)*	1,2 (1,1; 1,2)*
СИГМ 1 сут 24-hour SCI	9 (3; 14)*+	13 (10; 20)*+	23 (20; 39)*+	23 (20; 37)	1,3 (1,2; 1,3)*	1,0 (1,0; 1,5)*	0,0 (0,0; 0,2)*+

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля, + – $p < 0,05$ по сравнению с 1-часовой СИГМ.

Note. * – $p < 0.05$ – compared with the control group, + – $p < 0.05$ compared with 1-hour SCI (SCI – subtotal cerebral ischemia).

В группе 1-часовой СИГМ, по сравнению с группой контроля, в присутствии малата/глутамата V2 увеличилась на 24 % ($p < 0,05$), а коэффициенты акцепторного контроля и фосфорилирования уменьшились на 25 % ($p < 0,05$). Остальные показатели (V1, V3, V4, коэффициент дыхательного контроля) не изменялись ($p > 0,05$).

В присутствии малата/глутамата при 1-часовой СИГМ показатели митохондриального дыхания V1, V2, V3 и V4 были больше, чем при 1-часовой ТИГМ, на 89, 58, 24 и 32 % соответственно ($p < 0,05$). Коэффициент дыхательного контроля не отличался ($p > 0,05$), в то время как коэффициент акцепторного контроля был меньше на 34 % ($p < 0,05$), а коэффициент фосфорилирования – больше на 66 % ($p < 0,05$). Уменьшение коэффициента фосфорилирования при СИГМ было менее значительным – на 53 % ($p < 0,05$).

В присутствии сукцината при 1-часовой СИГМ по сравнению с контролем отмечено увеличение V1 на 38 % ($p < 0,05$), V2 на 13 % ($p < 0,05$), V3 на 26 % ($p < 0,05$). Эти изменения свидетельствуют о значительном разобщении окисления и фосфорилирования. Скорость

дыхания после завершения фосфорилирования добавленного АДФ (V4) не изменялась ($p > 0,05$). При этом коэффициент акцепторного контроля, коэффициент дыхательного контроля и коэффициент фосфорилирования уменьшились на 35, 20 и 36 % соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении выработки энергии.

По сравнению с 1-часовой ТИГМ при 1-часовой СИГМ в присутствии сукцината V1, V2, V3 и V4 были больше на 67, 64, 46 и 35 % соответственно ($p < 0,05$). Коэффициент дыхательного контроля был выше на 30 % ($p < 0,05$). При использовании сукцината уменьшение коэффициента дыхательного контроля было менее выражено при СИГМ (на 10 %, $p < 0,05$).

При использовании сукцината коэффициент фосфорилирования был меньше, чем при использовании малата/глутамата, на 11 % ($p < 0,05$). Остальные показатели не отличались ($p > 0,05$).

Увеличение показателей V1 и V2 и уменьшение коэффициента фосфорилирования свидетельствуют о том, что перенос протонов происходит, минуя АТФ-синтазный комплекс. Ферменты митохондриального матрикса и цитохромы при данной модели ИГМ еще не

имеют ярко выраженных повреждений, о чем свидетельствуют высокие скорости V1 и V2, однако уменьшение коэффициентов акцепторного контроля, дыхательного контроля и фосфорилирования указывает на разобщение процессов окисления и фосфорилирования и снижение выработки АТФ при СИГМ. Более выраженные нарушения при использовании сукцината свидетельствуют о большем повреждении сукцинатдегидрогеназного комплекса ЦПЭ.

В присутствии малата/глутамата при 1-суточной СИГМ, по сравнению с 1-суточной ТИГМ, V1 была больше на 66 % ($p < 0,05$), V2, V3, V4 достоверно не отличались ($p > 0,05$). Коэффициент акцепторного контроля при ТИГМ был больше на 64 % ($p < 0,05$), коэффициент дыхательного контроля – меньше на 29 % ($p > 0,05$). Коэффициент фосфорилирования при 1-суточной СИГМ достоверно отличался ($p < 0,05$) от коэффициента фосфорилирования при 1-суточной ТИГМ. В условиях суточной СИГМ в присутствии сукцината отмечалось уменьшение V1 на 47 % ($p < 0,05$), V2 на 62 % ($p < 0,05$), V3 на 64 % ($p < 0,05$), что выраженнее, чем при 1-часовой СИГМ на 67, 66 и 55 % соответственно ($p < 0,05$). Коэффициент акцепторного контроля и коэффициент дыхательного контроля уменьшились на 35 и 44 % соответственно ($p < 0,05$). Коэффициент фосфорилирования при 1-суточной СИГМ, как и при 1-суточной ТИГМ, был равен нулю.

Скорость базального дыхания при 1-суточной СИГМ в присутствии сукцината была больше, чем при ТИГМ, на 43 % ($p < 0,05$), а в присутствии малата/глутамата – на 67 % ($p < 0,05$).

Использование при 1-суточной СИГМ в качестве субстрата смеси малата с глутаматом показало аналогичные изменения показателей митохондриального дыхания, что и при использовании сукцината, за исключением более высокого значения коэффициента фосфорилирования – 1,4 ($p < 0,05$).

Уменьшение показателей V1, V2, и V3 при 1-суточной СИГМ является следствием снижения содержания кислорода для митохондриального дыхания. Угнетение энергетических процессов было более выраженным, чем при 1-часовой СИГМ, что отражает крайне низкий коэффициент фосфорилирования.

Изменение показателей V1, V2 и V3 при 1-часовой СИГМ и 1-часовой ТИГМ было разнонаправленным. Их увеличение при СИГМ связано с разобщением окисления и фосфорилирования, в то время как уменьшение при ТИГМ – с недостатком субстратов для митохондриального дыхания.

Таким образом, при ишемии головного мозга происходит повреждение внутренней митохондриальной мембраны за счет активации процессов свободнорадикального окисления [4]. Повреждение внутренней митохондриальной мембраны в свою очередь приводит к повышению ее проницаемости и снижению уровня протонного градиента из-за перехода протонов по градиенту концентрации через образующиеся неспецифические поры в митохондриальный матрикс [11, 12]. В результате снижается эффективность синтеза АТФ, а для поддержания межмембранного потенциала в этих условиях требуется больше субстратов и кислорода [13–15].

Наиболее выраженное уменьшение показателей дыхания митохондриальной фракции гомогенатов головного мозга происходит при его тотальной ишемии вследствие полного прекращения кровоснабжения нейронов головного мозга. При данном способе моделирования церебральной ишемии характерно появление гиперхромных сморщенных нейронов с перичеселлюлярным отеком. В их цитоплазме происходит деструкция органелл, распад нейрофибрилл и нейропиля, что свидетельствует об их низкой функциональной активности. Одномоментная субтотальная ишемия также приводит к тяжелым необратимым повреждениям нейронов: на морфологическом уровне это проявляется значительным увеличением количества гиперхромных сморщенных нейронов. Их преобладание в популяции нейронов в группе СИГМ соответствует ингибированию дыхания митохондриальной фракции гомогенатов головного мозга.

При церебральной ишемии происходят значительные ультраструктурные нарушения нейронов, при этом отмечается набухание митохондрий и разрушение их крист. Полученные нами данные об угнетении работы первого и второго комплексов дыхательной цепи митохондрий согласуются с результатами

других авторов, проводивших электронно-микроскопические исследования нейронов. Согласно литературным данным при церебральной ишемии отмечается угнетение активности ключевых ферментов дыхательной цепи митохондрий, в т.ч. и АТФ-азы [16].

Наблюдается также увеличение активности лактатдегидрогеназы и уменьшение активности сукцинатдегидрогеназы, поставляющей электроны в дыхательную цепь митохондрий, что указывает на нарушение процессов энергообразования в ишемизированном мозге. В таких условиях аэробного расщепления

глюкозы не происходит, что приводит к тяжелому энергодифициту. Известно, что при низком уровне АТФ в клетке протекает процесс программированной гибели по механизму апоптоза [17–19].

Закключение. Таким образом, полученные данные способствуют детализации патогенеза ишемии головного мозга в целом и формирующегося при ней энергодифицита в частности, что может послужить фундаментальной базой для дальнейшей разработки методов профилактики и коррекции данной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Syed Suhail Andrabi, Suhel Parvez, Heena Tabassum.* Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets. *Protoplasm.* 2020; 257: 335–343.
2. *Non Miyata, Osamu Kuge.* Topology of phosphatidylserine synthase 1 in the endoplasmic reticulum membrane. *Protein Sci.* 2021; 30: 2346–2353.
3. *Hackenbrock C.R.* Lateral diffusion and electron transfer in the mitochondrial inner membrane. *Trends Biochemistry.* 1981; 15: 151–154.
4. *Fabian Büttner, Christian Cordes, Frank Gerlach, Axel Heimann, Beat Alessandri, Ulrich Luxemburger, Ozlem Türeci, Thomas Hankeln, Oliver Kempster, Thorsten Burmester.* Genomic response of the rat brain to global ischemia and reperfusion. *Brain Research.* 2009; 1252: 1–14.
5. *Baertling F.* NDUFA9 point mutations cause a variable mitochondrial complex I assembly defect. *Clinical Genet.* 2018; 93: 111–118.
6. *Барковский Е.В., Бокуть С.Б., Бородинский А.Н., Буко В.У., Дорошенко Е.М., Дроздов А.С., Смирнов В.Ю.* Современные проблемы биохимии. Методы исследований. Минск: Вышэйшая школа; 2013. 491.
7. *Maksimovich N.Ye., Bon L.I., Dremza I.K.* Structural and functional features of mitochondria and methods of their study in experiment. *MEDICUS.* 2019; 5: 8–18.
8. *Brand M.D., Murphy M.P.* Control of electron flux through the respiratory chain in mitochondria and cells. *Biological Review.* 1987; 62: 141–193.
9. *Non Miyata, Osamu Kuge.* Topology of phosphatidylserine synthase 1 in the endoplasmic reticulum membrane. *Protein Sci.* 2021; 30: 2346–2353.
10. *Батин Н.В.* Компьютерный статистический анализ данных: учеб.-метод. пособие. Минск; 2008. 160.
11. *Hoffmann C.* The effect of differentiation and TGFβ on mitochondrial respiration and mitochondrial enzyme abundance in cultured primary human skeletal muscle cells. *Science Report.* 2018; 8: 737–740.
12. *Holvoet P.* Low Cytochrome Oxidase 1 Links Mitochondrial Dysfunction to Atherosclerosis in Mice and Pigs. *PLoS One.* 2017; 12: 307–312.
13. *Klinyberg M.* Principles of carrier catalysis elucidated by comparing two similar membrane translocators from mitochondria, the ADP/ATP carrier and the uncoupling protein. *New York Academic Science.* 1985; 456: 279–288.
14. *Leonard K., Haiker H., Weiss H.* Three-dimensional structure of NADH: ubiquinone reductase (complex I) from *Neurospora* mitochondria determined by electron microscopy of membrane crystals. *Molecular Biology.* 1987; 194: 277–286.
15. *Johanna Vilhjalmsdottir, Ingrid Albertsson, Margareta R A Blomberg, Pia Adelroth, Peter Brzezinski.* Proton transfer in uncoupled variants of cytochrome c oxidase. *Febs Letters.* 2020; 594 (5): 813–822.
16. *Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В.* Постаноксическая энцефалопатия. Омск; 1999. 466.

17. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью. Вестник РАМН. 2007; 2: 3–13.
18. Пескин А.В. Взаимодействие активного кислорода с ДНК (обзор). Биохимия. 1997; 62 (12): 1571–1578.
19. Guo M.F., Yu J.Z., Ma C.G. Mechanisms related to neuron injury and death in cerebral hypoxic ischaemia. Folia Neuropathol. 2011; 49 (2): 78–87.

Поступила в редакцию 29.12.2021; принята 03.03.2022.

Авторский коллектив

Бонь Елизавета Игоревна – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: asphodela@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

Максимович Наталия Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: mne@grsmu.by, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.

Дремза Иосиф Карлович – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: idremza@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-0167>.

Носович Мирослав Алексеевич – студент, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: miroslavnosovich@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-7254>.

Храповицкая Ксения Александровна – студентка, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: ksenia1999pq@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-7915>.

Образец цитирования

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Дремза И.К., Носович М.А., Храповицкая К.А. Дыхание митохондрий нейронов головного мозга крыс при церебральной ишемии различной степени тяжести. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 128–138. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-128-138.

MITOCHONDRIA RESPIRATION IN RAT BRAIN NEURONS UNDER CEREBRAL ISCHEMIA OF VARYING SEVERITY

E.I. Bon, N.Ye. Maksimovich, I.K. Dremza, M.A. Nosovich, K.A. Khrapovitskaya

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

The knowledge of the mechanisms of energy deficiency development in ischemic lesions is necessary to specify the pathogenesis and assess the damage/compensation ratio.

The aim of the paper is to study respiration indices of mitochondria of rat brain homogenates in total and subtotal cerebral ischemia.

Materials and Methods. The experiments were carried out on 88 male outbred white rats weighing 260±20 grams in compliance with the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Results. In 1-hour subtotal cerebral ischemia, V2 increased by 24 (18; 27) % ($p<0.05$), in the presence of malate/glutamate, if compared with the control, while the acceptor control coefficient and the phosphorylation coefficient decreased by 25 (17; 29) % ($p<0.05$). Other indices (V1, V3, V4, respiratory control coefficient) did not change ($p>0.05$). In the presence of malate/glutamate under 1-hour SCI, mitochondrial respiration rates V1, V2, V3, and V4 were higher than under 1-hour TCI 89 (82; 93), 58 (55; 63), 24 (21; 29) and 32 (27; 37) % respectively ($p<0.05$). Decrease in V1, V2, and V3 indices under 24-hour SCI is a consequence of the decrease in oxygen content for mitochondrial respiration. The inhibition of energy processes is more pronounced than under 1-hour SCI, which reflects the extremely low phosphorylation coefficient. Changes in V1, V2, and V3 indices under 1-hour SCI and 1-hour TCI are multidirectional.

Their increase under SCI is associated with uncoupling between oxidation and phosphorylation, while their decrease under TCI is associated with a lack of substrates for mitochondrial respiration.

Conclusion. The most pronounced decrease in respiration indices of the mitochondrial fraction of brain homogenates occurs under total cerebral ischemia due to the complete cessation of neuron blood supply.

Key words: mitochondria, ischemia, neurons, respiration.

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

References

1. Syed Suhail Andrabi, Suhel Parvez, Heena Tabassum. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets. *Protoplasm*. 2020; 257: 335–343.
2. Non Miyata, Osamu Kuge. Topology of phosphatidylserine synthase 1 in the endoplasmic reticulum membrane. *Protein Sci*. 2021; 30: 2346–2353.
3. Hackenbrock C.R. Lateral diffusion and electron transfer in the mitochondrial inner membrane. *Trends Biochemistry*. 1981; 15: 151–154.
4. Fabian Büttner, Christian Cordes, Frank Gerlach, Axel Heimann, Beat Alessandri, Ulrich Luxemburger, Ozlem Türeci, Thomas Hankeln, Oliver Kempfski, Thorsten Burmester. Genomic response of the rat brain to global ischemia and reperfusion. *Brain Research*. 2009; 1252: 1–14.
5. Baertling F. NDUFA9 point mutations cause a variable mitochondrial complex I assembly defect. *Clinical Genet*. 2018; 93: 111–118.
6. Barkovskiy E.V., Bokut' S.B., Borodinskiy A.N., Buko V.U., Doroshenko E.M., Drozdov A.S., Smirnov V.Yu. *Sovremennyye problemy biokhimii. Metody issledovaniy* [Current problems of biochemistry. Research methods]. Minsk: Vysheyschaya shkola; 2013. 491 (in Russian).
7. Maksimovich N.Ye., Bon L.I., Dremza I.K. Structural and functional features of mitochondria and methods of their study in experiment. *MEDICUS*. 2019; 5: 8–18.
8. Brand M.D., Murphy M.P. Control of electron flux through the respiratory chain in mitochondria and cells. *Biological Review*. 1987; 62: 141–193.
9. Non Miyata, Osamu Kuge. Topology of phosphatidylserine synthase 1 in the endoplasmic reticulum membrane. *Protein Sci*. 2021; 30: 2346–2353.
10. Batin N.V. *Komp'yuternyy statisticheskiy analiz dannykh: ucheb.-metod. posobie* [Computer statistical data analysis: Study guide]. Minsk; 2008. 160 (in Russian).
11. Hoffmann C. The effect of differentiation and TGF β on mitochondrial respiration and mitochondrial enzyme abundance in cultured primary human skeletal muscle cells. *Science Report*. 2018; 8: 737–740.
12. Holvoet P. Low Cytochrome Oxidase 1 Links Mitochondrial Dysfunction to Atherosclerosis in Mice and Pigs. *PLoS One*. 2017; 12: 307–312.
13. Klinyberg M. Principles of carrier catalysis elucidated by comparing two similar membrane translocators from mitochondria, the ADP/ATP carrier and the uncoupling protein. *New York Academic Science*. 1985; 456: 279–288.
14. Leonard K., Haiker H., Weiss H. Three-dimensional structure of NADH: ubiquinone reductase (complex I) from *Neurospora* mitochondria determined by electron microscopy of membrane crystals. *Molecular Biology*. 1987; 194: 277–286.
15. Johanna Vilhjalmsdottir, Ingrid Albertsson, Margareta R A Blomberg, Pia Adelroth, Peter Brzezinski. Proton transfer in uncoupled variants of cytochrome c oxidase. *Febs Letters*. 2020; 594 (5): 813–822.
16. Semchenko V.V., Stepanov S.S., Alekseeva G.V. *Postanoksicheskaya entsefalopatiya* [Post-anoxic encephalopathy]. Omsk; 1999. 466 (in Russian).
17. Luk'yanova L.D., Dudchenko A.M. Regulatornaya rol' mitokhondrial'noy disfunktsii pri gipoksii i ee vzaimodeystvie s transkriptsionnoy aktivnost'yu [Regulatory role of mitochondrial dysfunction under hypoxia and its interaction with transcriptional activity]. *Vestnik RAMN*. 2007; 2: 3–13 (in Russian).
18. Peskin A.V. Vzaimodeystvie aktivnogo kisloroda s DNK (obzor) [Interaction of active oxygen with DNA (review)]. *Biokhimiya*. 1997; 62 (12): 1571–1578 (in Russian).
19. Guo M.F., Yu J.Z., Ma C.G. Mechanisms related to neuron injury and death in cerebral hypoxic ischaemia. *Folia Neuropathol*. 2011; 49 (2): 78–87.

Received 29 December 2021; accepted 03 March 2022.

Information about the authors

Bon Elizaveta Igorevna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: asphodela@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

Maksimovich Nataliya Evgen'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: mne@grsmu.by, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.

Dremza Iosif Karlovich, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: idremza@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-0167>.

Nosovich Miroslav Alekseevich, Student, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: miroslavnosovich@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-7254>.

Khrapovitskaya Kseniya Aleksandrovna, Student, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: ksenia1999pq@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-7915>.

For citation

Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Dremza I.K., Nosovich M.A., Khrapovitskaya K.A. Dykhanie mitokhondriy neyronov golovnoy mozga krys pri tserebral'noy ishemii razlichnoy stepeni tyazhesti [Mitochondria respiration in rat brain neurons under cerebral ischemia of varying severity]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 2: 128–138. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-128-138 (in Russian).

ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 574.24:615.322

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-139-147

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ЛИСТЬЯМИ КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ (*URTICA DIOICA* L.)

Н.А. Дьякова

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

Исследования элементного состава дикорастущего сырья являются актуальными и значимыми в силу высокой эффективности и биологической доступности металлоорганических форм, содержащихся в растениях. Однако имеющиеся сведения о содержании элементов в лекарственном растительном сырье Воронежской области касаются лишь нескольких элементов, что не позволяет определить полный химический состав растений и описать специфику накопления в них всего комплекса минеральных веществ.

Цель исследования – изучение особенностей накопления макро- и микроэлементов в листьях крапивы двудомной естественного фитоценоза Воронежской области.

Материалы и методы. Заготовку сырья осуществляли в Воронежском биосферном заповеднике в период цветения растения. Микроэлементный состав образцов изучали масс-спектрометрически на приборе ELAN-DRC.

Результаты. В листьях крапивы двудомной микроэлементный комплекс составляет 7,68 % в пересчете на абсолютно сухое сырье. В листьях крапивы двудомной выявлено 59 элементов. Из них 86,87 % составляют макроэлементы, основными из которых являются калий (более 26,5 мг/г) и кальций (более 26 мг/г). Эссенциальные микроэлементы составляют 12,68 % общего минерального комплекса растения. Среди них преобладают кремний (более 9,2 мг/г) и железо (более 0,3 мг/г). Содержание нормируемых тяжелых металлов и мышьяка соответствует требованиям нормативной документации. Доля токсичных и малоизученных элементов составляет 0,45 %. Наибольшее содержание отмечено для стронция (156,78 мкг/г), алюминия (128,4 мкг/г), бария (31,16 мкг/г), рубидия (21,5 мкг/г), титана (3,26 мкг/г), олова (1,35 мкг/г). Показана высокая способность листьев крапивы двудомной к накоплению из почвы фосфора, калия, магния, кальция, молибдена, меди, цинка, ртути, стронция и олова, а также значительная возможность аккумуляции никеля, хрома, марганца, кадмия, рубидия.

Ключевые слова: крапива двудомная, микроэлементы, макроэлементы, лекарственное растительное сырье, коэффициенты накопления, Воронежская область.

Введение. В настоящее время все большее внимание уделяется изучению содержания в лекарственном растительном сырье не только биологически активных веществ органической природы, но и веществ минерального происхождения, принимающих участие в различных биохимических реакциях и оказывающих влияние на ход жизненно важных процессов в организме. Описано участие макро- и микроэлементов в потенцировании фармакологического действия лекарственных

растительных препаратов и стимуляции биосинтеза вторичных метаболитов в растительном организме [1–3]. Микроэлементы, содержащиеся в растениях, образуют с биологически активными веществами комплексы органической природы, которые эффективнее усваиваются в организме человека, чем препараты на основе неорганических соединений. При изучении элементного состава лекарственного растительного сырья (ЛРС) особый интерес представляют те элементы, которые

используются в составе комплексных фитопрепаратов и усиливают их фармакологический эффект [4–6].

Известно, что лекарственные растения содержат не только эссенциальные элементы, но и различные соединения антропогенного происхождения, среди которых наиболее распространенными являются тяжелые металлы [7–9].

Анализ литературных данных показал, что элементный комплекс лекарственных растений Центрального Черноземья изучен мало [10, 11]. Сведения о содержании элементов в ЛРС региона касаются лишь нескольких элементов, что не позволяет определить полный химический состав растений и описать специфику накопления в них, как отдельно существующей геосфере, различных элементов [12–15].

Крапива двудомная (*Urtica dioica* L.) – многолетнее, повсеместно встречающееся травянистое растение, обладающее выраженным кровоостанавливающим и поливитаминным действием и широко используемое в медицине и фармации. Его применение обусловлено богатым химическим составом листьев, в который входят каротиноиды, витамины групп В, К, С, хлорофилл, дубильные вещества, флавоноиды, большое количество органических и фенолкарбоновых кислот, а также макро- и микроэлементы [14, 16–18].

Цель исследования. Изучение особенностей накопления макро- и микроэлементов в листьях крапивы двудомной естественного фитоценоза Воронежской области.

Материалы и методы. Заготовку ЛРС осуществляли по фармакопейным правилам

[19] в Воронежском государственном заповеднике им. В.М. Пескова (Рамонский район Воронежской области) – экологически чистом месте, в естественной заросли в период цветения растения (июль 2020 г.). Листья крапивы двудомной срезали ножницами, сушили теневым способом. Также отбирали пробы почв с места произрастания объекта исследования. Образцы для анализа подвергали разложению смесью азотной и плавиковой кислот с использованием систем микроволновой пробоподготовки. Растворенную пробу количественно переносили в пробирку объемом 15 мл, троекратно встряхивая вкладыш с крышкой с 1 мл деионизованной воды и помещая каждый смыв в пробирку, доводили объем до 10 мл деионизованной водой, закрывали и перемешивали. Автоматическим дозатором со сменным наконечником отбирали аликвотную часть 1 мл и доводили до 10 мл 0,5 % азотной кислотой, закрывали защитной лабораторной пленкой. Элементный состав ЛРС определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе ELAN-DRC (PerkinElmer Life And Analytical Sciences, США) в соответствии с МУК 4.1.1483–03 «Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргонной плазмой». Для оценки особенностей накопления элементов из почв рассчитывали коэффициенты накопления [11, 12].

Результаты. Результаты, полученные при изучении элементного состава исследуемых образцов, приведены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Результаты исследования образцов лекарственного растительного сырья и почв

Results of sample examination of herbal substances and soils

Элемент Element	Содержание в ЛРС, мкг/г Element content in herbal substances, µg/g	Доля элемента в общей массе минерального комплекса, % Element proportion in total mass of mineral complex, %	Содержание в почве, мкг/г Element content in soil, µg/g	Коэффициент накопления элемента в ЛРС Element accumulation factor in herbal substances, %
Макроэлементы Macroelement				
Калий Potassium	26 565	34,61	10 500	2,53

Элемент Element	Содержание в ЛРС, мкг/г Element content in herbal substances, µg/g	Доля элемента в общей массе минеральног о комплекса, % Element proportion in total mass of mineral complex, %	Содержание в почве, мкг/г Element content in soil, µg/g	Коэффициент накопления элемента в ЛРС Element accumulation factor in herbal substances, %
Кальций Calcium	26 089,5	33,99	19 660	1,33
Натрий Sodium	105,9	0,14	3300	0,03
Магний Magnesium	9227,3	12,02	4400	2,10
Фосфор Phosphorus	4690,6	6,11	730	6,43
Всего Total	66 678,3	86,87	38 590	-
Эссенциальные микроэлементы Essential trace elements				
Ванадий Vanadium	0,54	0,00070	78	0,01
Железо Iron	329,6	0,42941	19 100	0,02
Кобальт Cobalt	0,22	0,00029	3,3	0,07
Кремний Silicon	9278,7	12,08838	347 000	0,03
Литий Lithium	0,071	0,00009	8,5	0,01
Никель Nickel	1,68	0,00219	2,3	0,73
Марганец Manganese	90,76	0,11824	370	0,25
Медь Copper	5,83	0,00760	3,1	1,88
Молибден Molybdenum	7,69	0,01003	0,87	8,85
Селен Selenium	0,35	0,00046	8,5	0,04
Хром Chrome	1,49	0,00194	4,2	0,35
Цинк Zinc	17,52	0,02283	12	1,46
Всего Total	9734,46	12,68	366 590,77	-
Нормируемые токсичные микроэлементы Specified toxic trace elements				
Кадмий Cadmium	0,012	0,00002	0,023	0,52
Мышьяк Arsenic	0,098	0,00013	0,9	0,11
Ртуть Mercury	0,0626	0,000081	0,05	1,25
Свинец Lead	0,44	0,000573	4,0	0,11
Всего Total	0,61	0,00080	4,97	

Элемент Element	Содержание в ЛРС, мкг/г Element content in herbal substances, µg/g	Доля элемента в общей массе минеральног о комплекса, % Element proportion in total mass of mineral complex, %	Содержание в почве, мкг/г Element content in soil, µg/g	Коэффициент накопления элемента в ЛРС Element accumulation factor in herbal substances, %
Другие малоизученные и токсичные элементы Other under-investigated and toxic elements				
Алюминий Aluminum	128,4	0,167281	31100	<0,01
Барий Barium	31,16	0,040596	290	0,11
Бериллий Beryllium	0,006	0,000008	2,0	<0,01
Вольфрам Wolframium	0,04	0,000052	0,78	0,05
Висмут Bismuth	0,008	0,000010	0,11	0,07
Гадолиний Gadolinium	0,008	0,000010	3,0	<0,01
Галлий Gallium	0,078	0,000102	8,8	0,01
Гафний Hafnium	0,003	0,000004	1,6	<0,01
Германий Germanium	0,016	0,000021	1,1	0,01
Гольмий Holmium	0,001	0,000001	0,36	<0,01
Диспрозий Dysprosium	0,006	0,000008	2,0	<0,01
Европий Europium	0,004	0,000005	0,65	0,01
Золото Gold	0,0014	0,000002	0,06	0,02
Иттербий Ytterbium	0,002	0,000003	1,1	<0,01
Иттрий Yttrium	0,045	0,000059	9,9	<0,01
Лантан Lanthanum	0,06	0,000078	18	<0,01
Лютеций Lutetium	0,001	0,000001	0,16	0,01
Неодим Neodymium	0,046	0,000060	15,0	<0,01
Ниобий Niobium	0,017	0,000022	6,7	<0,01
Олово Tin	1,354	0,001764	1,2	1,13
Празеодим Praseodym- ium	0,013	0,000017	4,1	<0,01
Рубидий Rubidium	21,5	0,028010	63	0,34
Самарий Samarium	0,01	0,000013	3,2	<0,01
Серебро Silver	0,015	0,000020	0,19	0,08
Скандий Scandium	0,65	0,000847	50,0	0,01

Элемент Element	Содержание в ЛРС, мкг/г Element content in herbal substances, µg/g	Доля элемента в общей массе минерального комплекса, % Element proportion in total mass of mineral complex, %	Содержание в почве, мкг/г Element content in soil, µg/g	Коэффициент накопления элемента в ЛРС Element accumulation factor in herbal substances, %
Стронций Strontium	156,78	0,204254	73,0	2,15
Сурьма Stibium	0,032	0,000042	0,41	0,08
Таллий Thallium	0,0074	0,000010	0,23	0,03
Тантал Tantalum	0,008	0,000010	0,5	0,02
Теллур Tellurium	0,001	0,000001	0,1	0,01
Тербий Terbium	0,001	0,000001	0,44	<0,01
Титан Titanium	3,26	0,004247	2400,0	<0,01
Торий Thorium	0,011	0,000014	5,4	<0,01
Тулий Thulium	0,001	0,000001	0,16	0,01
Уран Uranium	0,003	0,000004	1,2	<0,01
Цезий Cesium	0,01	0,000013	2,3	<0,01
Церий Cerium	0,12	0,000156	38	<0,01
Цирконий Zirconium	0,134	0,000175	78	<0,01
Эрбий Erbium	0,003	0,000004	1,2	<0,01
Всего Total	343,82	0,45	34 183,95	-

Обсуждение. В листьях крапивы двудомной микроэлементный комплекс составляет 7,68 % в пересчете на абсолютно сухое сырье. Масс-спектроскопически определено 59 элементов, условно разделенных на макроэлементы, содержащиеся в значительных количествах (более 0,1 % массы тела), и микроэлементы, содержание которых варьирует в пределах от 0,001 до 0,00001 %. Среди микроэлементов особую группу составляют эссенциальные микроэлементы, выполняющие функцию обеспечения жизнедеятельности [16, 17, 20].

Макроэлементы составляют 86,87 % всего элементного состава листьев крапивы двудомной. Основными элементами данной группы являются калий (более 26,5 мг/г) и кальций (более 26 мг/г) (рис. 1). В целом по содержанию макроэлементов можно выстроить следующий ряд убывания: калий > кальций > маг-

ний > фосфор > натрий. Рассчитанные коэффициенты накопления элементов из почв показали высокую способность листьев крапивы двудомной к аккумуляции фосфора, калия, магния и кальция, содержание которых в ЛРС значительно превышает их концентрацию в почвах. При этом натрий практически не накапливается в данном виде ЛРС (около 3 % от содержания в почве переходит в листья крапивы двудомной).

Эссенциальные микроэлементы составляют 12,68 % общего минерального состава листьев крапивы двудомной. Среди них наибольшее содержание отмечено для кремния (более 9,2 мг/г) и железа (более 0,3 мг/г). Ряд убывания содержания эссенциальных микроэлементов в сырье выглядит следующим образом: кремний > железо > марганец > цинк > молибден > медь > никель > хром > ванадий >

кобальт > селен > литий. Выявлена высокая способность листьев крапивы двудомной к аккумуляции из почв молибдена, меди и цинка (коэффициенты накопления составили соответственно 8,85, 1,88 и 1,07). Эффективно переходит в состав ЛРС также никель, хром и марганец. Кремний, отличающийся высокой концентрацией в ЛРС, накапливается в количестве, не превышающем 3 % от его содержания в почве произрастания вида. Остальные эссенциальные элементы имеют также низкие коэффициенты накопления (не более 0,07).

Содержание нормируемых тяжелых металлов и мышьяка в листьях крапивы двудомной соответствует требованиям Государственной фармакопеи [19], а также требованиям СанПиН 2.3.2.1078–01 для травяных чаев. На долю свинца, ртути, кадмия и мышьяка приходится 0,0008 % общего минерального состава сырья. Из данной группы элементов в листьях крапивы двудомной в наибольшей степени аккумулируется ртуть и кадмий (коэффициенты накопления 1,25 и 0,52 соответственно), мышьяк и свинец накапливаются из почв неактивно (0,11).

Доля токсичных и малоизученных элементов в общем минеральном комплексе листьев крапивы двудомной составляет 0,45 %. Наибольшее содержание отмечено для стронция (156,78 мкг/г), алюминия (128,4 мкг/г), бария (31,16 мкг/г), рубидия (21,5 мкг/г), титана (3,26 мкг/г), олова (1,35 мкг/г). Выявлена спо-

собность к аккумуляции из почв в листьях крапивы двудомной стронция и олова (коэффициенты накопления 2,15 и 1,13 соответственно). К элементам среднего захвата отнесены рубидий и барий. Остальные элементы аккумулируются в изучаемом ЛРС неактивно (коэффициенты накопления не более 0,1).

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали богатый макро- и микро-элементный состав листьев крапивы двудомной, заготовленных в Воронежской области. Выявлено, что содержание нормируемых токсичных тяжелых металлов и мышьяка не превышает предельно допустимых концентраций, установленных для оценки качества ЛРС. Отмечено относительно высокое содержание, наряду с макроэлементами, таких микроэлементов, как кремний, железо, алюминий, стронций. Показана высокая способность листьев крапивы двудомной к накоплению из почвы фосфора, калия, магния, кальция, молибдена, меди, цинка, ртути, стронция и олова, а также значительная способность к аккумуляции никеля, хрома, марганца, кадмия, рубидия. Полученные данные могут служить основой для проведения дальнейших исследований с целью использования их результатов в медицинской и фармацевтической практике при создании лекарственных препаратов и биологически активных добавок для коррекции физиологических норм содержания элементов в организме человека.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Austenfeld F.A. Zur Phytotoxizität von Nickel und Kobaltsalzen in Hydrokultur bei *Phaseolus vulgaris* L. Z. Pflanzenernähr. und Bodenkunde. Bd. 142. 1979; 6: 769–777.
2. Sharma D.S., Chatterjee C., Sharma C.P. Chromium accumulation and its effects on wheat (*Triticum aestivum* L. cv. HD 2204) metabolism. Plant. Sci. 1995; 2: 145–151.
3. Buszewski B., Jastrzebska A., Kowalkowski T. Monitoring of Selected Heavy Metals Uptake by Plants and Soils in the Area of Torun, Poland. Polish Journal of Environmental Studies. 2000; 6: 511–515.
4. Cataldo D.A., Wildung R.E. Soil and plant factors influencing the accumulation of heavy metals by plants. Environ. Health Perspect. 1978; 27: 149–159.
5. Castanheiro A., DeWael K., Samson R. Urban green as indicator of metal pollution. 15th Castle Meeting New trends on Paleo, Rock and Environmental Magnetism. Dinant; 2016: 15–17.
6. Castanheiro A., Samson R., DeWael K. Magnetic- and particle-based techniques to investigate metal deposition on urban green. Science of the Total Environment. 2016; 571: 594–602.

7. Семенова И.Н., Сингизова Г.Ш., Зулкарнаев А.Б., Ильбулова Г.Ш. Влияние меди и свинца на рост и развитие растений на примере *Anethum graveolens* L. Современные проблемы науки и образования. 2015; 3: URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=19568> (дата обращения: 10.11.2019).
8. Немерешина О.Н., Гусев Н.Ф., Петрова Г.В., Шайхутдинова А.А. Некоторые аспекты адаптации *Polygonum aviculare* L. к загрязнению почвы тяжелыми металлами. Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2012; 1 (33): 230–234.
9. Зайцева М.В., Кравченко А.Л., Стекольников Ю.А., Сотников В.А. Тяжелые металлы в системе почва-растение в условиях загрязнения. Ученые записки Орловского государственного университета. Сер. Естественные, технические и медицинские науки. 2013; 3: 190–192.
10. Дьякова Н.А. Эффективность и радиационная безопасность лекарственного растительного сырья подорожника большого, собранного в Центральном Черноземье. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; 3 (24): 140–143.
11. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Оценка эффективности и безопасности лекарственного растительного сырья подорожника большого, собранного в Центральном Черноземье. Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2018; 1: 124–131.
12. Дьякова Н.А., Самылина И.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П., Кукуева Л.Л., Мындра А.А., Шушунова Т.Г. Оценка экологического состояния образцов верхних слоев почв и корней одуванчика лекарственного, отобранных на территории Воронежской области. Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2016; 2: 119–126.
13. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Сравнение особенностей накопления основных токсических элементов цветками липы сердцевидной и пижмы обыкновенной Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2017; 1: 148–154.
14. Дьякова Н.А. Накопление тяжелых металлов и мышьяка листьями крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.). Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 145–156.
15. Dyakova N., Gaponov S., Slivkin A.I., Chupandina E.I. Accumulation of artificial and natural radionuclides in medicinal plant material in the Central Black Soil Region of Russia. Advances in Biological Sciences Research. 2019; 7: 94–96.
16. Тринеева О.В., Сливкин А.И. Исследование микроэлементного состава листьев крапивы двудомной. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. 2015; 22 (219): 169–174.
17. Сливкин А.И., Тринеева О.В. Исследования элементного состава лекарственного растительного сырья методом масс-спектрометрии (на примере листьев крапивы двудомной и плодов облепихи крушиновидной). Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2016; 1: 152–156.
18. Куркин В.А. Фармакогнозия. Самара: Офорт; 2004. 1180.
19. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Т. 2. Москва: ФЭМБ; 2018. 1423.
20. Великанова Н.А., Гапонов С.П., Сливкин А.И. Экооценка лекарственного растительного сырья в урбоусловиях г. Воронежа. LAMBERT Academic Publishing; 2013. 220.

Поступила в редакцию 12.03.2022; принята 05.04.2022.

Автор

Дьякова Нина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394007, Россия, г. Воронеж, Университетская пл., 1; e-mail: Ninochka_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-3888>.

Образец цитирования

Дьякова Н.А. Особенности накопления макро- и микроэлементов листьями крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.). Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 139–147. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-139-147.

ACCUMULATION OF MACRO- AND MICROELEMENTS IN LEAVES OF STINGING NETTLE (*URTICA DIOICA* L.)

N.A. D'yakova

Voronezh State University, Voronezh, Russia

Studies of the ultimate composition of wild-growing raw materials are relevant and significant due to the high efficiency and bioavailability of organometallic forms contained in plants. However, the available information on the content of elements in the medicinal plant raw materials in the Voronezh region concerns only a few elements. The lack of information does not allow us to determine the complete chemical composition of plants and to describe how the entire complex of mineral substances is accumulated in them.

The aim of the study is to examine how macro- and trace elements are accumulated in the leaves of the stinging nettle in natural plant community of the Voronezh region.

Materials and Methods. The harvesting of medicinal plant raw materials was carried out in the Voronezh State Nature Biosphere Reserve during the flowering period. The trace element sample composition was studied mass-spectroscopically (ELAN-DRC).

Results. The proportion of trace elements in the leaves of stinging nettle was 7.68 %, in absolutely dry raw material equivalent. Only 59 elements were found in its leaves. Of these, 86.87 % were macroelements, the main ones being potassium (>26.5 mg/g) and calcium (>26 mg/g). Essential trace elements made up 12.68 % of the total plant mineral complex. Silicon (>9.2 mg/g) and iron (>0.3 mg/g) dominated among trace elements. The content of standardized heavy metals and arsenic corresponded to regulatory documentation. The proportion of toxic and under-investigated elements was 0.45 %. The highest content was observed for strontium (156.78 µg/g), aluminum (128.4 µg/g), barium (31.16 µg/g), rubidium (21.5 µg/g), titanium (3.26 µg/g), and tin (1.35 µg/g). Thus, the leaves of stinging nettle easily accumulated phosphorus, potassium, magnesium, calcium, molybdenum, copper, zinc, mercury, strontium, tin, nickel, chromium, manganese, cadmium, and rubidium from the soil.

Key words: stinging nettle, trace elements, macroelements, medicinal plant raw material, accumulation coefficients, Voronezh region.

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

References

1. Austenfeld F.A. Zur Phytotoxizität von Nickel und Kobaltsalzen in Hydrokultur bei *Phaseolus vulgaris* L. *Z. Pflanzenernähr. und Bodenkunde*. Bd. 142. 1979; 6: 769–777.
2. Sharma D.S., Chatterjee C., Sharma C.P. Chromium accumulation and its effects on wheat (*Triticum aestivum* L. cv. HD 2204) metabolism. *Plant. Sci.* 1995; 2: 145–151.
3. Buszewski B., Jastrzebska A., Kowalkowski T. Monitoring of Selected Heavy Metals Uptake by Plants and Soils in the Area of Torun, Poland. *Polish Journal of Environmental Studies*. 2000; 6: 511–515.
4. Cataldo D.A., Wildung R.E. Soil and plant factors influencing the accumulation of heavy metals by plants. *Environ. Health Perspect.* 1978; 27: 149–159.
5. Castanheiro A., DeWael K., Samson R. Urban green as indicator of metal pollution. *15th Castle Meeting New trends on Paleo, Rock and Environmental Magnetism*. Dinant; 2016: 15–17.
6. Castanheiro A., Samson R., DeWael K. Magnetic- and particle-based techniques to investigate metal deposition on urban green. *Science of the Total Environment*. 2016; 571: 594–602.
7. Semenova I.N., Singizova G.Sh., Zulkaranaev A.B., Il'bulova G.Sh. Vliyanie medi i svintsa na rost i razvitie rasteniy na primere *Anethum graveolens* L. [Impact of copper and lead on the growth and development of plants: *Anethum graveolens* L. case study]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 3: Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=19568> (accessed: November 10, 2019) (in Russian).
8. Nemereshina O.N., Gusev N.F., Petrova G.V., Shaykhutdinova A.A. Nekotorye aspekty adaptatsii *Polygonum aviculare* L. k zagryazneniyu pochvy tyazhelymi metallami [Adaptation of *Polygonum aviculare* L. to soil pollution with heavy metals]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2012; 1 (33): 230–234 (in Russian).

9. Zaytseva M.V., Kravchenko A.L., Stekol'nikov Yu.A., Sotnikov V.A. Tyazhelye metally v sisteme pochva-rastenie v usloviyakh zagryazneniya [Heavy metals in the soil-plant system under polluted conditions]. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki*. 2013; 3: 190–192 (in Russian).
10. D'yakova N.A. Effektivnost' i radiatsionnaya bezopasnost' lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya podorozhnika bol'shogo, sobrannogo v Tsentral'nom Chernozem'e [Efficiency and radiative safety of medicinal plant raw materials of the common plantain collected in the Central Black Earth Region]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2018; 3 (24): 140–143 (in Russian).
11. D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya podorozhnika bol'shogo, sobrannogo v Tsentral'nom Chernozem'e [Assessment of efficiency and safety of medicinal plant raw materials of the common plantain, collected in the Central Black Earth Region]. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2018; 1: 124–131 (in Russian).
12. D'yakova N.A., Samylina I.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P., Kukueva L.L., Myndra A.A., Shushunova T.G. Otsenka ekologicheskogo sostoyaniya obraztsov verkhnykh sloev pochv i korney oduvanchika lekarstvennogo, otobrannykh na territorii Voronezhskoy oblasti [Assessment of the ecological condition of samples of the top layers of soils and roots of dandelion medicinal, selected in the territory of the Voronezh region]. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2016; 2: 119–126 (in Russian).
13. D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. Sravnenie osobennostey nakopleniya osnovnykh toksicheskikh elementov tsvetkami lipy serdtsevidnoy i pizhmy obyknovennoy [Comparison of features of accumulation of the basic toxic elements in the flowers of *Tilia Cordata* and *Tanacetum Vulgare*]. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2017; 1: 148–154 (in Russian).
14. D'yakova N.A. Nakoplenie tyazhelykh metallov i mysh'yaka list'yami krapivy dvudomnoy (*Urtica dioica* L.) [Accumulation of heavy metals and arsenic in great nettle (*Urtica dioica* L.) leaf tissues]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 2: 145–156 (in Russian).
15. Dyakova N., Gaponov S., Slivkin A.I., Chupandina E.I. Accumulation of artificial and natural radionuclides in medicinal plant material in the Central Black Soil Region of Russia. *Advances in Biological Sciences Research*. 2019; 7: 94–96.
16. Trineeva O.V., Slivkin A.I. Issledovanie mikroelementnogo sostava list'ev krapivy dvudomnoy [Examination of the microelement composition of stinging nettle leaves]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2015; 22 (219): 169–174 (in Russian).
17. Slivkin A.I., Trineeva O.V. Issledovaniya elementnogo sostava lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya metodom mass-spektrometrii (na primere list'ev krapivy dvudomnoy i plodov oblepikhi krushinovidnoy) [Examination of the elemental composition of medicinal plant raw materials by mass spectrometry (stinging nettle leaves and sea buckthorn fruits case study)]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2016; 1: 152–156 (in Russian).
18. Kurkin V.A. *Farmakognosiya* [Pharmacognosy]. Samara: Ofort; 2004. 1180 (in Russian).
19. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. Izdanie XIV. Tom 2. Moskva: FEMB; 2018. 1423 (in Russian).
20. Velikanova N.A., Gaponov S.P., Slivkin A.I. *Ekootsenka lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya v urbousloviyakh g. Voronezha* [Eco-assessment of medicinal plant raw materials in the urban conditions of Voronezh]. LAMBERT Academic Publishing; 2013. 220 (in Russian).

Received 12 March 2022; accepted 05 April 2022.

Information about the author

D'yakova Nina Alekseevna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Voronezh State University. 394007, Russia, Voronezh, Universitetskaya Sq., 1; e-mail: Ninochka_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-3888>.

For citation

D'yakova N.A. Osobennosti nakopleniya makro- i mikroelementov list'yami krapivy dvudomnoy (*Urtica dioica* L.) [Accumulation of macro- and microelements in leaves of stinging nettle (*Urtica dioica* L.)]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 2: 139–147. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-139-147 (in Russian).

УДК 630*443.3

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-148-157

МАКРОМИЦЕТЫ КАК БИОИНДИКАТОРЫ ЗАГРЯЗНЕНИЯ РАДИОНУКЛИДАМИ ЛЕСНЫХ ЭКОСИСТЕМ

Б.П. Чураков¹, У.П. Зырянова²

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

² ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», г. Ульяновск, Россия

Цель. Определение удельной активности радионуклидов в макромицетах лесных экосистем Ульяновской области, подверженных воздействию радиации в результате Чернобыльской аварии.

Материалы и методы. Материалом для исследований послужили плодовые тела макромицетов (почвенные и дереворазрушающие грибы) в зоне радиационного загрязнения территории. В них определялась удельная активность радионуклидов Cs-137, K-40, Ra-226, Th-232. Исследование проводилось в вегетационный период в лесах Инзенского и Карсунского районов Ульяновской области. Для сравнения были отобраны пробы грибов в Новоспасском районе, где превышения радиационного фона замечено не было (контрольный вариант). Пробные площадки отбирались со сходными лесорастительными условиями. Удельная активность радионуклидов в плодовых телах грибов определялась согласно МУК 2.6.1.1194-03.

Результаты. У почвенных грибов наибольшая средняя удельная активность Cs-137 выявлена в плодовых телах *Leccinum scabrum*, K-40 и Ra-226 – в плодовых телах *Suillus luteus*, Th-232 – в плодовых телах *Macrolepiota procera*.

У дереворазрушающих грибов наибольшая средняя удельная активность Cs-137, K-40 и Ra-226 отмечена в плодовых телах *Fomitopsis pinicola*, а наибольшая удельная радиоактивность Th-232 – в плодовых телах *Coriolus versicolor*. Средняя удельная активность всех радионуклидов в исследованных грибах в зоне радиационного загрязнения местности (Инзенский и Карсунский районы) в основном выше, чем в контрольном варианте (Новоспасский район). В исследованных пробах почвенных и дереворазрушающих грибов не обнаружено превышения предельных норм по содержанию радионуклидов.

Выводы. Представители лесной микобиоты могут быть использованы в качестве биоиндикаторов загрязнения радиоактивными поллютантами окружающей среды.

Ключевые слова: микобиота, радионуклиды, биоиндикаторы, лесные экосистемы, удельная активность, плодовые тела грибов.

Введение. В результате аварии на Чернобыльской АЭС в основную зону загрязнения радионуклидами была включена и Ульяновская область. В четырех административных районах Ульяновской области, включая Инзенский и Карсунский, общей площадью 1060 км², из которых 69,3 км² занимают территории, покрытые лесом, плотность загрязнения почвы Cs-137 составила в 2005 г. 1–5 Ки/км² [1, 2]. На основании Постановления Правительства Российской Федерации от 8 октября 2015 г. № 1074 «Об утверждении перечня населенных пунктов, находящихся в границах зон радиоактивного загрязнения вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС» с учетом изменения радиационной обстановки и проведения защитных и реабилитационных мероприятий в

1986–2014 гг. в Ульяновской области были определены территории, входящие в зону проживания с льготным социально-экономическим статусом:

– в Инзенском районе: Оськинское сельское поселение, с. Оськино, Труслейское сельское поселение, разъезд Дубенки, с. Юлово;

– в Карсунском районе: Карсунское городское поселение, дер. Пески.

К одним из главных продуктов побочного лесопользования относятся грибы. Известно, что представители данной группы биоты являются сильными аккумуляторами различных поллютантов, в т.ч. и радионуклидов [3–10]. Так, представители царства грибов поглощают от 10 до 70 % радиоизотопов, в то время как высшие растения – всего несколько про-

центров [6, 11, 12]. Это свойство грибов прежде всего связано с особенностями их строения и осмотротфным способом питания [13]. Интерес исследователей к данному компоненту лесных экосистем вызван тем, что грибы играют важную роль в трансформации радионуклидов в пищевой цепи из леса к человеку.

Одними из основных факторов, определяющих накопление радионуклидов грибами, являются их видовая принадлежность, что обусловлено глубиной залегания и приуроченностью мицелия отдельных видов к наиболее загрязненным слоям органоминеральной толщи почвы, а также способ питания: сапротрофы, ксилотрофы, симбионты.

Цель исследования. Изучение удельной активности радионуклидов в макромицетах лесных экосистем Ульяновской области, подверженных воздействию радиации в результате Чернобыльской аварии.

Материалы и методы. Исследования проводили в вегетационный период в лесах Инзенского и Карсунского районов Ульяновской области в 2019 г. Для сравнения отбирали пробы грибов в Новоспасском районе, где превышения радиационного фона замечено не было (контрольный участок). Пробные площадки выбирали со схожими лесорастительными условиями [1, 6, 14] с учетом состава насаждений: 5С3Дн2Б, т.е. с преобладанием соответственно *Pinus silvestris* L. и *Quercus robur* L. Лесотаксационная характеристика насаждений: возраст 80 лет, бонитет II, полнота 0,8, живой напочвенный покров представлен лишайниками, осокой и земляникой, почвы светло-серые лесные [1, 6, 14]. Удельную активность радионуклидов определяли в плодовых телах собранных грибов согласно МУК 2.6.1.1194–03. Результаты соотносили с нормами содержания Cs-137 в грибах согласно СанПиН 2.3.2.1078–01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов».

Отбор участков производили по материалам лесоустройства лесничеств, справочной литературе и картографическому материалу [1]. Пробная площадка № 1 – Инзенское лесничество, 53-й квартал, 3-й выдел. Пробная площадка № 2 – Карсунское лесничество, 23-й квартал, 7-й выдел. Пробная площадка

№ 3 (контрольная) – Новоспасское лесничество, 43-й квартал, 5-й выдел. Материалом для работы служили макромицеты, произрастающие на почве и стволах деревьев. Сбор и изучение материала проводили в конце вегетационного периода, поскольку у многих представителей микобиоты в этот период отмечается наивысший пик плодоношения [6]. Определяли удельную активность радионуклида Cs-137 и естественных радионуклидов K-40, Ra-226, Th-232 в плодовых телах макромицетов.

В качестве объектов исследования были выбраны доминантные представители макромицетов из различных экологических групп: четыре почвенных шляпочных гриба, из которых три – симбионты (микоризообразователи): *Suillus luteus* (L.) Roussel, *Russula emetica* (Schaeff.) Pers., *Leccinum scabrum* (Bull.) Gray, один – почвенный (гумусовый) сапротроф *Macrolepiota procera* (Scop.) Singer; четыре гриба-ксилотрофа: *Phellinus pini* (Thore ex Fr.) Pilat. и *Fomitopsis pinicola* (Fr.) Karst. – на сосне, *Coriolus versicolor* (Fr.) Quel. – на дубе, *Fomes fomentarius* (Fr.) Fr. – на березе. Названия грибов приведены в соответствии с электронными информационными ресурсами МусоBank [15].

Базидиомы почвенных макромицетов аккуратно срезали ножом у основания ножки, не задевая при этом субстрата. В связи с известным неравномерным распределением микроэлементов между шляпкой и ножкой почвенных грибов [16–18] исследовали образцы целых плодовых тел. Одна объединенная сборная проба почвенных грибов представляла совокупность плодовых тел нескольких экземпляров одного вида грибов, собранных с одного маршрутного хода, весом 1,2 кг. При этом собирали зрелые грибы без признаков загнивания и не поврежденные насекомыми [8].

Одна объединенная проба ксилотрофов представляла собой совокупность плодовых тел одного вида грибов весом 1,2 кг, собранных с одной породы деревьев в пределах одного маршрутного хода [11]. Пробы грибов помещали в отдельные хлопчатобумажные пакеты. На пакетах отмечали место взятия пробы, таксационное описание участка, дату, вид гриба, породу дерева, на котором произрастал гриб (для ксилотрофов), массу пробы. Всего во

время проведения 16 маршрутных ходов собрали 96 объединенных проб грибов (48 почвенных грибов и 48 грибов-ксилотрофов).

Образцы грибов очищали от мусора и почвы, измельчали, высушивали в сушильном шкафу при температуре 60–65 °С (МУК 2.6.1.1194–03). Затем каждую объединенную пробу тщательно перемешивали и делили на 4 равные части для определения удельной активности Cs-137 и естественных радионуклидов. В основу измерения удельной активности радионуклидов положен относительный метод измерения скоростей счета ионизирую-

щих частиц от исследуемого препарата и от контрольного источника с известной активностью в одной и той же геометрии [16].

Результаты исследований обрабатывались статистическим методом с определением среднего арифметического \bar{X} и ошибки среднего $S_{\bar{x}}$.

Результаты и обсуждение. Результаты определения удельной активности радионуклидов (Cs-137, K-40, Ra-226, Th-232) в плодовых телах почвенных шляпочных грибов лесных экосистем Ульяновской области представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

**Удельная активность радионуклидов в плодовых телах шляпочных грибов
в лесничествах Ульяновской области**

**Specific activity of radionuclides in the fruiting bodies of pileate fungi in the Ulyanovsk region
forestries**

Наименование лесничества Forestry	Удельная активность, Бк/кг Specific Activity, Bq/kg			
	Cs-137	K-40	Th-232	Ra-226
<i>Suillus luteus</i>				
Инзенское лесничество Inza forestry	124,62±1,3	450,20±1,6	96,66±1,1	373,63±1,1
Карсунское лесничество Karsun forestry	98,12±1,1	290,0±1,3	207,85±1,4	978,66±1,7
Новоспасское лесничество Novospasskoe forestry	0,22±0,3	0,86±0,6	59,39±0,9	78,12±1,0
Среднее / Among-means	74,32	247,02	121,3	476,8
<i>Russula emetica</i>				
Инзенское лесничество Inza forestry	13,86±1,0	197,201±,6	117,46±1,1	197,39±1,5
Карсунское лесничество Karsun forestry	13,550±,9	121,94±1,2	328,43±1,6	188,32±0,9
Новоспасское лесничество Novospasskoe forestry	2,35±0,6	0,1±40,1	0,64±0,5	0,69±0,3
Среднее / Among-means	9,92	106,43	148,84	128,8

Наименование лесничества Forestry	Удельная активность, Бк/кг Specific Activity, Bq/kg			
	Cs-137	K-40	Th-232	Ra-226
<i>Leccinum scabrum</i>				
Инзенское лесничество Inza forestry	347,35±1,4	257,92±1,4	175,73±1,2	138,27±1,2
Карсунское лесничество Karsun forestry	266,81±1,1	435,10±1,8	118,22±1,3	218,15±1,5
Новоспасское лесничество Novospasskoe forestry	26,98±0,3	4,66±0,4	0,14±0,4	0,31±0,2
Среднее / Among-means	213,71	232,56	98,03	118,91
<i>Macrolepiota procera</i>				
Инзенское лесничество Inza forestry	119,61±1,4	496,47±1,8	404,2±1,9	38,95±0,7
Карсунское лесничество Karsun forestry	43,84±0,8	169,46±1,1	141,58±1,6	176,36±0,9
Новоспасское лесничество Novospasskoe forestry	6,81±0,3	0,31±0,1	0,19±0,4	24,50±0,3
Среднее / Average-means	56,75	222,08	181,99	79,94
Средняя удельная активность по лесничествам Average specific activity in forestries				
Инзенское лесничество Inza forestry	151,36	350,44	198,12	187,06
Карсунское лесничество Karsun forestry	105,58	335,88	199,02	390,37
Новоспасское лесничество Novospasskoe forestry	9,09	1,50	15,09	25,91

Как видно из табл. 1, наибольшая средняя удельная активность Cs-137 отмечена в плодовых телах *Leccinum scabrum* (213,71 Бк/кг), K-40 – в плодовых телах *Suillus luteus* (247,02 Бк/кг), Th-232 – в плодовых телах *Macrolepiota procera* (181,99 Бк/кг), Ra-226 – в плодовых телах *Suillus luteus* (476,8 Бк/кг).

Наибольшая удельная активность Cs-137 (347,35 Бк/кг) выявлена в плодовых телах *Leccinum scabrum* в Инзенском лесничестве, что, вероятно, связано с пространственной и временной миграцией радионуклидов в лесных экосистемах. Тогда как в плодовых телах *Russula emetica*, собранных в трех исследуемых районах, удельная активность радиоактивного изотопа данного элемента минимальна (2,35–

13,86 Бк/кг). Также следует отметить, что большая удельная активность Cs-137 отмечена в пробах грибов на пробной площадке в Инзенском лесничестве, где ее среднее значение составило 151,36 Бк/кг.

Согласно нормам СанПиН 2.3.2.1078–01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов», удельная активность Cs-137 в свежих грибах не должна превышать 500 Бк/кг, а в сухих – 2500 Бк/кг. Следовательно, в исследованных пробах грибов не обнаружено превышения норм по исследуемому радионуклиду.

Помимо накопления искусственного радионуклида Cs-137, в грибах также исследовалась удельная активность природных радио-

нуклидов К-40, Th-232, Ra-226, образующих естественный радиационный фон. Полученные данные указывают на значительный разброс удельной активности этих радионуклидов как по видам грибов, так и по их местопроизрастанию. Это можно объяснить неравномерным распределением естественного ионизирующего излучения, которое может различаться даже в пределах одного выдела [5].

Если же судить по средним показателям удельной активности указанных радионуклидов, то здесь вырисовывается следующая картина. Наибольшая средняя удельная активность Cs-137 и К-40 отмечена в Инзенском лесничестве, Th-232 и Ra-226 – в Карсунском лесничестве. В контрольном варианте (Новоспасское лесничество) наблюдался самый низкий показатель удельной активности по всем радионуклидам.

Что касается видов грибов, то в плодовых телах *Leccinum scabrum* выявлена наибольшая средняя удельная активность Cs-137, в плодовых телах *Suillus luteus* – К-40 и Ra-226, в плодовых телах *Macrolepiota procera* – Th-232. Наименьшая суммарная удельная активность радионуклидов обнаружена в *Russula emetica* (сыроежки).

Все исследованные шляпочные грибы по удельной активности содержащегося в них радионуклида Cs-137 можно расположить в следующий ряд (по мере снижения удельной активности): *Leccinum scabrum* > *Suillus luteus* > *Macrolepiota procera* > *Russula emetica*.

В табл. 2 представлены результаты полевых исследований удельной активности радионуклидов в плодовых телах дереворазрушающих грибов (ксилотрофов).

Таблица 2
Table 2

Specific activity of radionuclides in the fruiting bodies of xylotrophic fungi in the Ulyanovsk region forestries

Наименование лесничества Forestry	Удельная активность, Бк/кг Specific Activity, Bq/kg			
	Cs-137	K-40	Th-232	Ra-226
<i>Phellinus pini</i>				
Инзенское лесничество Inza forestry	10,06±0,7	53,6±21,5	3,52±1,2	1,32±0,1
Карсунское лесничество Karsun forestry	12,45±0,9	30,34±1,1	2,62±0,8	8,18±0,8
Новоспасское лесничество Novospasskoe forestry	1,37±0,3	1,93±0,7	10,8±40,8	7,09±0,6
Среднее / Among-means	7,96	28,63	15,66	5,53
<i>Fomitopsis pinicola</i>				
Инзенское лесничество Inza forestry	33,27±1,8	62,77±1,2	8,54±0,8	3,55±1,8
Карсунское лесничество Karsun forestry	20,74±1,2	96,82±1,9	0,11±0,1	8,65±1,1
Новоспасское лесничество Novospasskoe forestry	1,39±1,5	1,58±0,1	2,70±0,1	3,26±1,5
Среднее / Among-means	221,8	344,72	3,78	344,15

Наименование лесничества Forestry	Удельная активность, Бк/кг Specific Activity, Bq/kg			
	Cs-137	K-40	Th-232	Ra-226
<i>Coriolus versicolor</i>				
Инзенское лесничество Inza forestry	58,64±1,4	82,16±1,3	2,78±1,4	5,36±1,6
Карсунское лесничество Karsun forestry	14,30±0,8	38,25±0,8	1,35±1,3	9,81±0,9
Новоспасское лесничество Novospasskoe forestry	0,23±0,1	99,38±1,1	0,7±0,1	9,58±1,2
Среднее / Among-means	24,39	73,26	79,61	205,25
<i>Fomes fomentarius</i>				
Инзенское лесничество Inza forestry	21,61±1,1	12,34±0,8	8,88±0,7	5,26±0,9
Карсунское лесничество Karsun forestry	10,78±0,8	4,52±0,5	8,07±0,6	9,55±0,8
Новоспасское лесничество Novospasskoe forestry	2,28±0,4	11,46±0,8	1,06±0,1	4,26±0,7
Среднее / Among-means	11,56	9,44	6,00	6,36
Средняя удельная активность по лесничествам Average specific activity in forestries				
Инзенское лесничество Inza forestry	106,14	52,72	33,43	284,12
Карсунское лесничество Karsun forestry	59,82	260,73	41,54	29,05
Новоспасское лесничество Novospasskoe forestry	33,32	28,59	3,82	107,8

Анализ данных табл. 2 показывает, что в плодовых телах *Fomitopsis pinicola* наблюдается наибольшая средняя удельная активность Cs-137 (221,8 Бк/кг), K-40 (344,72 Бк/кг) и Ra-226 (344,15 Бк/кг), а в плодовых телах *Coriolus versicolor* – наибольшая удельная радиоактивность Th-232 (79,61 Бк/кг).

Наибольшая суммарная средняя удельная активность радионуклидов выявлена в плодовых телах *Fomitopsis pinicola* на сосне, наименьшая – в плодовых телах *Fomes fomentarius* на березе. Однако этот факт не является доказательством того, что грибы-ксилотрофы сильнее аккумулируют радионуклиды на хвойных породах, чем на лиственных. Напри-

мер, *Phellinus pini* на сосне имеет меньшую удельную радиоактивность, чем *Coriolus versicolor* на дубе.

По суммарной средней удельной активности исследованных радионуклидов дереворазрушающие грибы (ксилотрофы) располагаются в следующий ряд (по мере снижения удельной активности): *Fomitopsis pinicola* > *Coriolus versicolor* > *Phellinus pini* > *Fomes fomentarius*.

В целом нужно отметить, что суммарная средняя удельная радиоактивность шляпочных грибов в исследованных зонах радиационного загрязнения территории (Инзенский и Карсунский районы) выше, чем у деревораз-

рушающих грибов. По нашему мнению, это связано с тем, что мицелий почвенных грибов охватывает большой объем почвы и, соответственно, больше впитывает из нее поллютантов по сравнению с мицелием ксилотрофных грибов, осваивающих локальный участок древесины древесных пород.

Средняя удельная активность всех радионуклидов (Cs-137, K-40, Ra-226, Th-232) в исследованных грибах в зоне радиоактивного загрязнения местности (Инзенский и Карсунский районы) выше, чем в контрольном варианте (Новоспасский район). Исключение составляет радионуклид Ra-226 в грибах-ксилотрофах, который имеет более высокую удельную активность в контрольном варианте (107,8 Бк/кг) по сравнению с таковой в зоне радиационного загрязнения в Карсунском лесничестве (29,05 Бк/кг).

Выводы:

1. У почвенных грибов наибольшая средняя удельная активность Cs-137 выявлена в плодовых телах *Leccinum scabrum*, K-40 – в плодовых телах *Suillus luteus*, Th-232 – в плодовых телах *Macrolepiota procera*, Ra-226 – в плодовых телах *Suillus luteus*.

2. Среди дереворазрушающих грибов наибольшая средняя удельная радиоактивность Cs-137, K-40 и Ra-226 отмечена у *Fomitopsis pinicola*, а наибольшая удельная радиоактивность Th-232 – в плодовых телах *Coriolus versicolor*.

3. Суммарная средняя удельная радиоактивность шляпочных грибов в исследованных зонах радиационного загрязнения (Инзенский и Карсунский районы) в целом выше, чем дереворазрушающих грибов.

4. Средняя удельная активность всех радионуклидов в исследованных грибах в зоне радиоактивного загрязнения (Инзенский и Карсунский районы) в основном выше, чем в контрольном варианте (Новоспасский район).

5. В исследованных пробах почвенных и дереворазрушающих грибов не обнаружено превышения предельных норм по содержанию радионуклидов.

6. Представители лесной микобиоты могут быть использованы в качестве биоиндикаторов загрязнения окружающей среды радиоактивными поллютантами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Государственный доклад «О состоянии окружающей среды Ульяновской области в 2019 году». Ульяновск; 2020. URL: <https://cloud.mail.ru/public/2fDb/79qPrPhPc> (дата обращения: 18.05.2021).
2. Малюта О.В., Конаков Д.Е., Гончаров Е.А. Радиоэкологические исследования лесных экосистем Среднего Поволжья. Лесной журнал. 2010; 4: 132–138. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/radio-ekologicheskie-issledovaniya-lesnyh-ekosistem-srednego-povolzhya> (дата обращения: 05.05.2021).
3. Алексахин Р.М., Нарышкин М.А. Миграция радионуклидов в лесных биогеоценозах. М.; 1977. 144.
4. Елиашевич Н.В. Миграция радионуклидов чернобыльского выброса в системе «почва-растение». Суздаль; 1989. 115.
5. Ефремов А.Л. Индикация радионуклидного загрязнения хвойных лесов по активности почвенной микробиоты. Почвоведение. 1997; 6: 743–749.
6. Зырянова У.П., Чураков Б.П., Пантелеев С.В. Макромицеты как аккумуляторы радионуклидов в лесных экосистемах Ульяновской области. Проблемы озеленения городов и развития лесного комплекса: сборник научных трудов научно-технической конференции, посвященной 160-летию Ф.А. Теплоухова. Пермь: ПГСХА; 2005: 266–274.
7. Калинин С.А., Головешкин В.В., Баленок А.А. Закономерности накопления радионуклидов шляпочными грибами на территории ближней зоны аварии на Чернобыльской АЭС. Ядерно-физические исследования и технологии в сельском хозяйстве: сборник докладов Международной научно-практической конференции (16–18 сентября 2020). Обнинск; 2020: 149–152.
8. Куликов Н.В., Нифонова М.Г. О содержании ^{90}Sr и ^{137}Cs в съедобных грибах, произрастающих в окрестностях Белоярской АЭС. Экология АЭС: сборник материалов научного семинара. М.; 1991: 55–59.

9. Тихомиров Ф.А., Щеглов А.Н., Цветнова О.Б. Грибы как биоиндикатор доступности Cs-137 в почвах зоны радиоактивного загрязнения. Тезисы докладов III Всесоюзной конференции сельскохозяйственной радиологии. Т. 1. Обнинск; 1990: 45–46.
10. Цветнова О.Б., Шатрова Н.М., Щеглов А.И. Накопление радионуклидов и тяжелых металлов грибным комплексом лесных экосистем. Научные труды института ядерных исследований. 2001; 3 (5): 171–176.
11. Арефьев С.П. Специализация дереворазрушающих грибов в связи с жизненным состоянием субстрата. Проблемы лесной фитопатологии и микологии: материалы 5-й Международной конференции. М.; 2002: 16–19.
12. Барсуков О.А., Барсуков К.А. Радиационная экология. М.; 2003. 253.
13. Виленчик М.М. Радиобиологические эффекты и окружающая среда. М.; 1991. 381.
14. Чураков Б.П., Митрофанова Н.А. Анализ видового состава и структуры микобиоты лесов Ульяновской области. Проблемы экологии и охраны природы. Пути их решения. Ульяновск; 2004.
15. Robert V., Stegehuis G., Stalpers J. The MycoBank engine and related databases. 2005. URL: <https://www.mycobank.org/> (дата обращения: 15.06.2021).
16. Haselwandter K. Accumulation of the radioactive nuclide ¹³⁷Cs in fruitbodies of basidiomycetes. Health Phys. 1978; 34 (6): 713–715.
17. Bohac J., Krwolutskii D.A., Antonova T.B. The role of fungi in the biogenous migration of elements and in the accumulation of radionuclides. Agric. Ecosyst. 1989; 28: 31–34.
18. Teherani D.K. Determination of ¹³⁷Cs and ¹³⁴Cs radioisotopes in various mushrooms from Austria one year after Chernobyl incident. J. Radioanal. and Nucl. Chem. Lett. 1988; 126; 6: 401–406.

Поступила в редакцию 25.03.2022; принята 22.04.2022.

Авторский коллектив

Чураков Борис Петрович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой лесного хозяйства, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: churakovbp@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3278-7744>.

Зырянова Ульяна Петровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры экономики и государственного управления, Ульяновский филиал ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ». 432011, Россия, г. Ульяновск, ул. Корюкина, 20; e-mail: ulyana1503@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0820-2961>.

Образец цитирования

Чураков Б.П., Зырянова У.П. Макромицеты как биоиндикаторы загрязнения радионуклидами лесных экосистем. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 148–157. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-148-157.

MACROMYCETES AS BIOINDICATORS OF RADIONUCLIDE CONTAMINATION IN FOREST ECOSYSTEMS

B.P. Churakov¹, U.P. Zyryanova²

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Ulyanovsk, Russia

The aim of the paper is to determine the specific activity of radionuclides in macromycetes in Ulyanovsk region forest ecosystems exposed to radiation after the Chernobyl accident.

Materials and Methods. The fruiting bodies of macromycetes (soil and wood-destroying fungi) gathered in the radioactive contaminated territories served as the material for the research. The authors determined the specific activity of Cs-137, K-40, Ra-226, Th-232 radionuclides. The study was conducted during the growing season in the Ulyanovsk region forests (Inza and Karsun districts). For comparison, fungi samples (control) were also gathered in the Novospassky region, where the excess background radiation was not observed. Trial sites with similar forest growth conditions were selected. The specific activity of radionuclides in the fungi fruiting bodies was determined according to Guidelines 2.6.1.1194–03.

*Results. In soil fungi, the highest average Cs-137 specific activity was found in the fruiting bodies of *Lecaninum scabrum*, K-40 and Ra-226 specific activity – in the fruiting bodies of *Suillus luteus*, and Th-232 specific activity – in the fruiting bodies of *Macrolepiota procera*.*

*In wood-destroying fungi, the highest average Cs-137, K-40 and Ra-226 specific activity was observed in the fruiting bodies of *Fomitopsis pinicola*, and the highest Th-232 specific radioactivity – in the fruiting bodies of *Coriolus versicolor*. The average specific activity of all radionuclides in the mushrooms from the radioactive contamination territories (Inza and Karsun districts) was mainly higher than in the control (Novospassky district). In the studied samples of soil and wood-destroying fungi, excess radioactive concentrations were not found.*

Conclusion. Forest mycobiota can be used as a bioindicator of radioactive environmental pollution.

Key words: mycobiota, radionuclides, bioindicators, forest ecosystems, specific activity, fruiting bodies of fungi.

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

References

1. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii okruzhayushchey sredy Ul'yanovskoy oblasti v 2019 godu» [State report “Environmental conditions in the Ulyanovsk region in 2019”. Ulyanovsk; 2020.]. Ulyanovsk; 2020. Available at: <https://cloud.mail.ru/public/2fDb/79qPrPhPc> (accessed: May 18, 2021) (in Russian).
2. Mal'yuta O.V., Konakov D.E., Goncharov E.A. Radioekologicheskie issledovaniya lesnykh ekosistem Srednego Povolzh'ya [Radioecological studies of forest ecosystems in the Middle Volga region]. *Lesnoy zhurnal*. 2010; 4: 132–138. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/radioekologicheskie-issledovaniya-lesnykh-ekosistem-srednego-povolzh'ya> (accessed: May 05, 2021) (in Russian).
3. Aleksakhin R.M., Naryshkin M.A. *Migratsiya radionuklidov v lesnykh biogeotsenozakh* [Radionuclide migration in forest biogeocenoses]. Moscow; 1977. 144 (in Russian).
4. Eliashevich N.V. *Migratsiya radionuklidov chernobyl'skogo vybrosa v sisteme «pochva-rastenie»* [Radionuclide migration from the Chernobyl release in the “soil-plant” system]. Suzdal'; 1989. 115 (in Russian).
5. Efremov A.L. Indikatsiya radionuklidnogo zagryazneniya khvoynykh lesov po aktivnosti pochvennoy mikrobioty [Parameters of radionuclide contamination of coniferous forests according to soil microbiota activity]. *Pochvovedenie*. 1997; 6: 743–749 (in Russian).
6. Zyryanova U.P., Churakov B.P., Pantelev S.V. Makromitsety kak akkumulyatory radionuklidov v lesnykh ekosistemakh Ul'yanovskoy oblasti [Macromycetes as radionuclide accumulators in the Ulyanovsk region forest ecosystems]. *Problemy ozeleneniya gorodov i razvitiya lesnogo kompleksa: sbornik nauchnykh trudov nauchno-tehnicheskoy konferentsii, posvyashchennoy 160-letiyu F.A. Teploukhova* [Problems of urban greening and forest complex development: Proceedings of the scientific and technical conference dedicated to the 160th anniversary of F.A. Teploukhov]. Perm': PGSKhA; 2005: 266–274 (in Russian).
7. Kalinichenko S.A., Goloveshkin V.V., Balenok A.A. Zakonomernosti nakopleniya radionuklidov shlyapochnymi gribami na territorii blizhney zony avarii na Chernobyl'skoy AES [Patterns of radionuclide accumulation by cap mushrooms in the Chernobyl accident near-field region]. *Yadernofizicheskie issledovaniya i tekhnologii v sel'skom khozyaystve: sbornik dokladov Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* (16–18 sentyabrya 2020) [Nuclear physics research and technologies in agriculture: Proceedings of the International Science-to-Practice Conference (September 16–18, 2020)]. Obninsk; 2020: 149–152 (in Russian).
8. Kulikov N.V., Nifonova M.G. O sodержanii ⁹⁰Sr i ¹³⁷Cs v s"edobnykh gribakh, proizrastayushchikh v okrestnostyakh Beloyarskoy AES [Content of ⁹⁰Sr and ¹³⁷Cs in edible mushrooms growing near the Beloyarsk NPP]. *Ekologiya AES: sbornik materialov nauchnogo seminar'a* [On the content of ⁹⁰Sr and ¹³⁷Cs in edible mushrooms growing in the vicinity of the Beloyarsk NPP. Ecology of nuclear power plant: Proceedings of a scientific seminar]. Moscow; 1991: 55–59 (in Russian).
9. Tikhomirov F.A., Shcheglov A.N., Tsvetnova O.B. Griby kak bioindikator dostupnosti Cs-137 v pochvakh zony radioaktivnogo zagryazneniya [Mushrooms as a bioindicator of Cs-137 in the soils of the radioactive contamination territories]. *Tezisy dokladov III Vsesoyuznoy konferentsii sel'skokhozyaystvennoy radiologii* [Abstracts of the 3rd All-Union Conference on Agricultural Radiology]. T. 1. Obninsk; 1990: 45–46 (in Russian).
10. Tsvetnova O.B., Shatrova N.M., Shcheglov A.I. Nakoplenie radionuklidov i tyazhelykh metallov gribnym kompleksom lesnykh ekosistem [Accumulation of radionuclides and heavy metals by the fungal

- complex of forest ecosystems]. *Nauchnye trudy instituta yadernykh issledovaniy*. 2001; 3 (5): 171–176 (in Russian).
11. Aref'ev S.P. Spetsializatsiya derevorazrushayushchikh gribov v svyazi s zhiznennym sostoyaniem substrata [Specialization of wood-destroying fungi in connection with the substrate vital state]. *Problemy lesnoy fitopatologii i mikologii: materialy 5-y Mezhdunarodnoy konferentsii* [Problems of Forest Phytopathology and Mycology: Proceedings of the 5th International Conference]. Moscow.; 2002: 16–19 (in Russian).
 12. Barsukov O.A., Barsukov K.A. *Radiatsionnaya ekologiya* [Radiation ecology.]. Moscow; 2003. 253 (in Russian).
 13. Vilenchik M.M. *Radiobiologicheskie efekty i okruzhayushchaya sreda* [Radiobiological effects and the environment]. Moscow; 1991. 381 (in Russian).
 14. Churakov B.P., Mitrofanova N.A. *Analiz vidovogo sostava i struktury mikrobioty lesov Ul'yanovskoy oblasti. Problemy ekologii i okhrany prirody. Puti ikh resheniya* [Analysis of the species composition and structure of the forest mycobiota in the Ulyanovsk region. Ecological and environmental problems. Solutions]. Ul'yanovsk; 2004 (in Russian).
 15. Robert V., Stegehuis G., Stalpers J. *The MycoBank engine and related databases*. 2005. Available at: <https://www.mycobank.org/> (accessed: June 15, 2021).
 16. Haselwandter K. Accumulation of the radioactive nuclide ¹³⁷Cs in fruitbodies of basidiomycetes. *Health Phys.* 1978; 34 (6): 713–715.
 17. Bohac J., Krwolutskii D.A., Antonova T.B. The role of fungi in the biogenous migration of elements and in the accumulation of radionuclides. *Agric. Ecosyst.* 1989; 28: 31–34.
 18. Teherani D.K. Determination of ¹³⁷Cs and ¹³⁴Cs radioisotopes in various mushrooms from Austria one year after Chernobyl incident. *J. Radioanal. and Nucl. Chem. Left.* 1988; 126; 6: 401–406.

Received 25 March 2022; accepted 22 April 2022.

Information about the authors

Churakov Boris Petrovich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Forestry, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: churakovbp@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3278-7744>.

Zyryanova Ul'yana Petrovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Economics and Public Administration, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Ulyanovsk branch. 432011, Russia, Ulyanovsk, Koryukin St., 20; e-mail: ulyana1503@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0820-2961>.

For citation

Churakov B.P., Zyryanova U.P. Makromitsety kak bioindikatory zagryazneniya radionuklidami lesnykh ekosistem [Macromycetes as bioindicators of radionuclide contamination in forest ecosystems]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 2: 148–157. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-148-157 (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 научным специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.15. Экология (биологические науки), 1.5.15. Экология (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 1.5.24. Нейробиология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

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