

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



# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№3  

---

2023



### 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:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,  
ул. Набережная реки Свияги,  
д. 40, корп. 3, каб. 225  
Тел.: 8(8422)32-10-23  
E-mail: ulsubook@yandex.ru

### Редакционная группа:

Е.П. Мамаева, Н.В. Пенькова

### Адрес издателя:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,  
ул. Л. Толстого, 42

Тираж отпечатан в лаборатории  
оперативной полиграфии  
Ульяновского государственного  
университета:  
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 15.09.2023.  
Дата выхода в свет 29.09.2023.

Формат 60×84 1/8.  
Усл. печ. л. 20,5. Тираж 500 экз.  
Заказ № 27 /

# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3  
2023

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)  
А.П. Власов (Саранск, Россия)  
Ш.Х. Ганцев (Уфа, 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)  
А.Н. Беляев (Саранск, 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)

© Ульяновский государственный университет, 2023

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

16+



**Founder**  
ULYANOVSK  
STATE  
UNIVERSITY

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

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

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

Circulates  
on the territory  
of the Russian Federation  
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011  
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":  
44070

The journal is available  
in the editor's office

**Editorial office:**  
432017, Ul'yanovskaya oblast', Ul'yanovsk,  
Naberezhnaya reki Sviyagi St., 40,  
Building 3, Room 225.  
Tel. 8(8422)32-10-23  
E-mail: ulsubook@yandex.ru

**Editorial team:**  
E.P. Mamaeva, N.V. Penkova

**Publishing office:**  
432017, Ul'yanovskaya oblast', Ul'yanovsk, L.  
Tolstoy St., 42.

Printed in instant print laboratory  
of The Ulyanovsk State University:  
432017, Ul'yanovsk, L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 15.09.2023.  
Date of the press 29.09.2023.

Format 60×84 1/8.  
Print. page 20,5. Circulation is 500 copies.  
Order No. 27 /

# ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

**№ 3**  
**2023**

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

## Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)  
P.L. Antignani (Rome, Italia)  
E.S. Belozerov (St. Petersburg, Russia)  
A.P. Vlasov (Saransk, Russia)  
S.K. Gantsev (Ufa, 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)  
A.N. Belyaev (Saransk, Russia).  
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)  
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)  
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)  
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)  
N.G. Kamyshev (St. Petersburg, Russia)  
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk, Russia)  
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)  
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)  
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)  
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)  
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)  
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)  
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)  
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)  
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)  
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)  
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)  
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine)  
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>ОБЗОРЫ</b> .....	<b>6</b>
<b>Ордианц И.М., Зюкина З.В., Новгинов Д.С., Джабраилова Б.А., Асатрян Д.Р.</b> ЭНДОМЕТРИОЗАССОЦИИРОВАННОЕ БЕСПЛОДИЕ: ВЕРСИИ И КОНТРВЕРСИИ .....	6
<b>Кит О.И., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Нескубина И.В.</b> МЕХАНИЗМЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ПЕРЕНОСА МИТОХОНДРИЙ В НОРМЕ И ПРИ ОНКОПАТОЛОГИИ .....	14
<b>Балиоз Н.В., Архипова Е.Е., Мозолевская Н.В., Кривошеков С.Г.</b> ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В СПОРТИВНОЙ ПРАКТИКЕ .....	30
<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b> .....	<b>49</b>
<b>Арямкина О.Л., Биек А.Ю., Сайтов А.Р.</b> ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И СТРАТИФИКАЦИЯ ЕЕ СТАДИЙ.....	49
<b>Окорокова Т.О., Крючкова О.Н.</b> ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАРТОВОЙ ТРОЙНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ.....	67
<b>Разин В.А., Воротников И.М., Гноевых В.В., Смирнова А.Ю., Шарафутдинова Р.Р.</b> ВЛИЯНИЕ ДОНОРСТВА ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 1 СТЕПЕНИ.....	79
<b>Чиж Д.И., Теллухина О.В., Кравченко А.Ю., Обедкина Е.Н.</b> ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У ДЕТЕЙ С РАСТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА.....	88
<b>Журман В.Н., Плехова Н.Г.</b> ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРА К БЕЛКУ ПРОГРАММИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК PD-1 И ЕГО ЛИГАНДА PD-L1 ПРИ СЕРЬЕЗНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ HIGH-GRADE .....	95
<b>Тонеев Е.А., Мартынов А.А., Комаров А.С., Мидленко О.В., Пикин О.В., Зарипов Л.Р., Зулькарнаев А.Ш., Чавкин П.М.</b> АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОДЛЕННОГО СБРОСА ВОЗДУХА ПОСЛЕ ЛОБЭКТОМИИ .....	109
<b>БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ</b> .....	<b>122</b>
<b>Кузнецова Т.И., Слесарева Е.В., Никишин К.Е., Гаджигарсланова М.М., Власова А.А.</b> ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НЕЙРОНОВ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ COVID-19.....	122
<b>Бочаров М.И., Шилов А.С.</b> КАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ ПОСЛЕ ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК ЧЕЛОВЕКА .....	131
<b>Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю., Разводовский Ю.Е., Носович М.А., Храповицкая К.А.</b> ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПУЛА АМИНОКИСЛОТ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ.....	143
<b>Арешидзе Д.А., Михалёва Л.М., Кактурский Л.В., Кондашевская М.В., Козлова М.А., Черников В.П.</b> ВЛИЯНИЕ СОВМЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ГЕПАТОЦИТОВ САМЦОВ И САМОК КРЫС «ВИСТАР».....	151
<b>Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Парменова Е.Г., Мягдиева И.Р., Уревский М.А.</b> ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА БЕЛКА ЭКСЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ НУКЛЕОТИДОВ ERCC1 В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ.....	167

# CONTENTS

<b>REVIEWS</b> .....	<b>6</b>
<b>Ordians I.M., Zyukina Z.V., Novginov D.S., Dzhabrailova B.A., Asatryan D.R.</b> ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED INFERTILITY: VERSIONS AND COUNTERVERSIONS .....	<b>6</b>
<b>Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V.</b> MECHANISMS OF NATURAL MITOCHONDRIAL TRANSFER IN HEALTH AND IN CANCER.....	<b>14</b>
<b>Balioz N.V., Arkhipova E.E., Mozolevskaya N.V., Krivoshechekov S.G.</b> ELECTROENCEPHALOGRAPHIC MARKERS OF CNS FUNCTIONAL STATE IN SPORT .....	<b>30</b>
<b>CLINICAL MEDICINE</b> .....	<b>49</b>
<b>Aryamkina O.L., Biek A.Yu., Saitov A.R.</b> DIAGNOSTIC VALUE OF NITROGEN METABOLISM DISORDERS IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN COMORBID PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND STRATIFICATION OF DISEASE STAGES.....	<b>49</b>
<b>Okorokova T.O., Kryuchkova O.N.</b> PROSPECTS FOR INITIAL TRIPLE ANTIHYPERTENSIVE THERAPY .....	<b>67</b>
<b>Razin V.A., Vorotnikov I.M., Gnoevykh V.V., Smirnova A.Yu., Sharafutdinova R.R.</b> IMPACT OF WHOLE BLOOD DONATION ON BLOOD PRESSURE IN STAGE 1 HYPERTENSION.....	<b>79</b>
<b>Chizh D.I., Teplukhina O.V., Kravchenko A.Yu., Obedkina E.N.</b> CHANGES IN STEM EVOKED POTENTIALS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS .....	<b>88</b>
<b>Zhurman V.N., Plekhova N.G.</b> EXPRESSION OF PROGRAMMED CELL DEATH PROTEIN 1 (PD-1) AND ITS LIGAND PD-L1 IN HIGH-GRADE SEROUS OVARIAN CANCER.....	<b>95</b>
<b>Toneev E.A., Martynov A.A., Komarov A.S., Midlenko O.V., Pikin O.V., Zaripov L.R., Zul'karnyaev A.Sh., Chavkin P.M.</b> ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR PROLONGED AIR LEAK AFTER LOBECTOMY .....	<b>109</b>
<b>BIOLOGICAL SCIENCES</b> .....	<b>122</b>
<b>Kuznetsova T.I., Slesareva E.V., Nikishin K.E., Gadzhianslanova M.M., Vlasova A.A.</b> CYTOMETRIC PARAMETERS OF CEREBRAL CORTEX NEURONS IN COVID-19 .....	<b>122</b>
<b>Bocharov M.I., Shilov A.S.</b> CARDIOGRAPHIC CHANGES IN ACUTE HYPOXIA AFTER INTERMITTENT HYPOXIC TRAINING IN HUMANS .....	<b>131</b>
<b>Bon' E.I., Maksimovich N.Ye., Doroshenko E.M., Smirnov V.Yu., Razvodovskiy Yu.E., Nosovich M.A., Khrapovitskaya K.A.</b> CHANGES IN AMINO ACID POOL OF CEREBRAL HEMISPHERES IN RATS WITH SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA.....	<b>143</b>
<b>Areshidze D.A., Mikhaleva L.M., Kakturskiy L.V., Kondashevskaya M.V., Kozlova M.A., Chernikov V.P.</b> INFLUENCE OF COMBINED EFFECT OF CONSTANT ILLUMINATION AND CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION ON HEPATOCYTE ULTRASTRUCTURE IN MALE AND FEMALE WISTAR RATS .....	<b>151</b>
<b>Bogomolova I.A., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Parmenova E.G., Myagdieva I.R., Urevskiy M.A.</b> EXPRESSION OF NUCLEOTIDE EXCISION REPAIR PROTEIN ERCC1 IN TUMOR TISSUE AS A PROGNOSTIC FACTOR IN COLORECTAL CANCER .....	<b>167</b>

# ОБЗОРЫ

УДК 618.145

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-6-13

## ЭНДОМЕТРИОЗАСОЦИИРОВАННОЕ БЕСПЛОДИЕ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ

И.М. Ордянец<sup>1</sup>, З.В. Зюкина<sup>1</sup>, Д.С. Новгин<sup>1</sup>,  
Б.А. Джабраилова<sup>1</sup>, Д.Р. Асагрян<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, г. Москва, Россия

*В современной гинекологии проблема репродуктивных нарушений занимает ведущие позиции. В настоящее время не существует однозначного мнения и единых подходов к определению рецептивности эндометрия, изменение которой играет одну из главных ролей в имплантационных нарушениях. В данной статье представлена актуальная информация о молекулярно-генетических характеристиках эндометрия, а также на модели изменения рецептивности эндометрия освещены некоторые аспекты патогенеза бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ).*

*В мировой литературе опубликовано множество статей, касающихся изучения экспрессии генов при эндометриозе. По данным различных авторов, количество дифференциально экспрессирующихся генов при эндометриозе варьирует от нескольких генов до сотен. Было доказано, что даже если в отдельном гене произошла мутация, то его функция может выполняться в полном объеме благодаря компенсаторным механизмам. Подобная компенсация обеспечивается работой сигнальных путей – каскадов белок-белковых взаимодействий, осуществляющих передачу сигнала внутри клетки. Известно, что степень активации внутриклеточных сигнальных путей является более качественным маркером патологического процесса, нежели экспрессия генов.*

*Сравнение эутопического и эктопического эндометрия по различным параметрам является одним из направлений современных исследований в области эндометриоза. Выявлено, что образцы эндометрия указанных локализаций схожи по морфологическим признакам, но это не привело к созданию единого диагностического теста. В связи с этим актуальным является поиск статистически обоснованных новых критериев ранней диагностики эндометриоза с применением малоинвазивных или неинвазивных методов исследования, которые также позволили бы прогнозировать рецидив заболевания и улучшить качество прогнозирования эндометриозассоциированного бесплодия.*

**Ключевые слова:** эндометриозассоциированное бесплодие, рецептивность эндометрия, микроРНК, стероидные рецепторы, экспрессия генов.

**Введение.** На основании аналитического обзора литературы становится очевидным, что наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) до сих пор является недостаточно изученным и контрверсионным заболеванием среди женщин репродуктивного возраста. Распространенность НГЭ достигает 10–15 %, т.е. НГЭ наблюдается у более чем 190 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет по всему миру [1]. Наиболее крупное исследование

распространенности НГЭ было проведено А. Sargia-Santamera et al. Оно включало 28 660 652 женщины и показало, что объединенный уровень заболеваемости составляет 1,36 на 1000 человеко-лет (95 % ДИ: 1,09–1,63), для интегрированных информационных систем на уровне населения, основанных на выписках из больниц, – 3,53 на 1000 человеко-лет (95 % ДИ: 2,06–4,99), а для когортных – 1,89 на 1000 человеко-лет (95 % ДИ: 1,42–2,37) [2].

По данным А.М. Герасимова и соавт., сведения о распространенности данного заболевания в различных исследованиях отличаются в 30–40 раз [3]. Вероятно, это отчасти связано с тем, что реальных случаев НГЭ больше, поскольку данное заболевание либо протекает в скрытой форме, либо, наоборот, характеризуется разнообразной выраженной симптоматикой, что увеличивает время диагностического поиска. При этом золотым стандартом диагностики НГЭ до сих пор считается лапароскопия [4].

НГЭ признан заболеванием, часто сочетающимся с бесплодием. На сегодняшний день отсутствует тенденция к снижению распространенности эндометриозассоциированного бесплодия. По одним из последних данных, 25–50 % женщин с бесплодием имеют НГЭ, а 30–50 % женщин с НГЭ бесплодны [5]. Каждая 3-я пациентка с НГЭ, по статистике, обращается в центр вспомогательных репродуктивных технологий для экстракорпорального оплодотворения [6]. Известно, что доля эндометриозассоциированного бесплодия имеет расовые и географические особенности: в Корее НГЭ страдают около 20–30 % женщин с бесплодием [7], в России же НГЭ выявляется у 57 % женщин, которые ранее были подвержены лапароскопии по поводу бесплодия [8].

**Цель обзора.** Изучить современные представления о рецептивности эндометрия при эндометриозассоциированном бесплодии на основании анализа современной научной литературы.

Несмотря на многолетние исследования патогенез эндометриозассоциированного бесплодия до конца не определен. В настоящий момент выделяют 4 причинных фактора инфертильности при НГЭ: эндометриальный, ооцитарный, эмбриональный и перитонеальный [9]. Феномен эндометриального бесплодия является предметом пристального внимания исследователей в области фундаментальной и прикладной медицины, однако консенсус в вопросе о структурно-метаболических особенностях эндометрия до сих пор не достигнут [10]. Причиной этого явилось несколько значимых факторов: использование различных методов диагностики эндометри-

оза, различных классификаций, наличие ограничений в дизайне и гетерогенность исследуемых групп.

И.В. Пономаренко и соавт. пришли к заключению, что в основе патогенеза трудно выявляемых форм бесплодия и низкой эффективности их преодоления обычно лежат морфофункциональные нарушения в эндометрии, которые приводят к дефектам его рецептивности [11]. Современные исследования демонстрируют тот факт, что эутопический эндометрий у женщин с НГЭ отличается в основном функциональными, а не структурными изменениями. Авторы высказывают предположение, что эндометриоидные гетеротопии способны активировать пути передачи сигналов посредством эпигенетической модуляции экспрессии генов в эутопическом эндометрии, вызывая тем самым локальную гиперпродукцию эстрогенов и воспаление, которые препятствуют прогестерону в осуществлении своих ключевых функций [12].

Наиболее дискуссионным и недостаточно изученным моментом следует считать рецептивность эндометрия – понятие, не имеющее четких структурно-метаболических характеристик и не связанное с конкретным симптомокомплексом.

Имплантационная несостоятельность эндометрия лежит в основе нарушений его рецептивности [13]. В свою очередь изменение рецептивности эндометрия является важным механизмом в генезе репродуктивных неудач [14]. Регуляция эндометриальных процессов достигается благодаря сложным структурно-метаболическим изменениям под воздействием молекулярно-генетических, иммунных и эпигенетических механизмов, приводящих к изменению уровня стероидных гормонов и их влияния на эндометриальную ткань.

В мировой литературе опубликовано большое количество статей, касающихся изучения экспрессии генов при эндометриозе, ассоциированном с бесплодием. Известно, что во время окна имплантации при эндометриозассоциированном бесплодии наблюдается снижение таких критически значимых молекул для имплантации эмбриона, как LIF, НОХА-10, гликоделин А и аберрантные инте-

грины [10]. Вместе с тем контroversионно положение о том, что при эндометриозе, ассоциированном с бесплодием, имеются структурные изменения в эндометрии, поэтому для уточнения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Важным маркером рецептивности эндометрия является VEGF, возрастающая экспрессия которого при НГЭ имеет общую патогенетическую ось с нарушением экспрессии ряда микроРНК, а именно: miR-29c, miR-33b, miR-199a-5p и miR-210 [15]. Вероятно, изменение экспрессии перечисленных выше микроРНК приводит к формированию эндометриоидного фенотипа, а последующий патогенетический каскад в виде изменения экспрессии miR-145 и miR-451 участвует в формировании эндометриозассоциированного бесплодия [15].

Участниками стероидогенеза являются транскрипционные факторы GATA6 и SF-1, повышенная экспрессия которых при НГЭ вызывает нарушение локального гормонального баланса за счет индукции эстрогензависимых провоспалительных каскадов, изменяющих стероидный фон эндометрия, необходимый для успешной имплантации, в период его максимальной восприимчивости к бластоцисте [13]. Являясь одним из транскрипционных факторов, регулирующих прогестеронзависимый сигнальный путь имплантационной состоятельности эндометрия, GATA2 характеризует прогестерон-устойчивое состояние рецепторов. Однако его высокая экспрессия, которая специфична для эндометриозассоциированного бесплодия, дезрегулирует данный путь [13].

Те сигнальные пути, которые модулируют экспрессию прогестерона (P4) и эстрадиола (E2), индуцируются преимущественно через их родственные ядерные рецепторы – рецептор прогестерона (PGR) и рецепторы эстрогена (ESR1 и ESR2). E2 в свою очередь индуцирует пролиферацию эпителия в одноименную фазу менструального цикла, а P4 ингибирует E2 и тем самым позволяет стромальным клеткам начать процесс децидуализации во время секреторной фазы. Когда строго регулируемый баланс передачи сигналов P4 и E2

нарушается, возникает резистентность к прогестерону и гиперпродукция эстрогенов. Вышеуказанные изменения приводят к острому воспалительному процессу, что играет важную роль в развитии и поддержании заболевания и негативно влияет на функциональное состояние эндометрия, а это впоследствии отражается на репродукции [16]. Стоит отметить, что ингибирующее действие PGR на рецепторы к эстрогену (ESR1) обычно преобладает в эндометрии во время окна рецептивности, в то время как у пациенток с НГЭ наблюдается увеличение ESR1 в средней секреторной фазе [17].

Одним из новых направлений в молекулярной биологии является метаболомика – наука, которая позволяет помочь в ранней диагностике и прогнозе многих заболеваний. Ещё в 1971 г. Linus Pauling et al. была выдвинута идея применения метаболитического профиля в диагностике заболеваний [18]. Метаболом – это совокупность всех метаболитов, которые являются конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [19]. При этом метаболиты также выступают в качестве коммуникаторов между насыщенным информацией геномом и функциональным фенотипом [20].

Существует множество маркеров для определения рецептивности эндометрия, одними из которых являются стероидные рецепторы и их метаболиты. Несмотря на многочисленные исследования эндометриоидных образцов методом масс-спектрометрии исследований эндогенных метаболитов на данный момент немного. К метаболитам эстрогенов относятся: 2-гидроксиэстрон (2-OHE1); 2-гидроксиэстрадиол (2-OHE2); 4-гидроксиэстрон (4-OHE1); 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ -OHE1); 2-метоксиэстрон (2-OMeE1); 4-метоксиэстрон (4-OMeE1). Однако на сегодняшний день все еще недостаточно известно о роли метаболитов эстрогенов при НГЭ.

В то время как в исследованиях Н.В. Скляр и соавт. продемонстрировано, что у женщин при бесплодии метаболизм эстрогенов происходит по пути образования метаболитически активного 16 $\alpha$ -ОН-эстрогена и коррелирует с недостаточностью функции желтого тела [21],

в ходе исследования Nhung Le et al. было установлено, что уровень эстрогенов и их метаболитов (17 $\beta$ -эстрадиол, 16-кето-17 $\beta$ -эстрадиол, эстриол, 2-гидроксиэстрадиол, 2-гидроксиэстрон) в моче у пациенток с НГЭ был значительно выше, чем в контрольной группе, а наличие НГЭ в значительной степени влияло на концентрацию этих метаболитов [22]. Стоит отметить, что в данном исследовании для количественного определения метаболитов эстрогенов использовалась жидкостная хроматография / тандемная масс-спектрометрия. Тем не менее скрининговый метаболомный анализ биологических жидкостей и тканей при НГЭ на сегодняшний день вовсе не проводился.

В 2018 г. в Китае у пациенток с эндометриозом ассоциированным бесплодием при различных локализациях эндометриозных гетеротопий изучались метаболиты аминокислот, при этом было выявлено, что уровни метаболитов пурина, включая инозин, ксантозин, гуанозин и гипоксантин, были значительно повышены в эндометрии, в то время как содержание мочевой кислоты как конечного продукта метаболизма пурина было значительно

снижено [23]. Авторы показали, что накопление этих метаболитов пурина и снижение уровня мочевой кислоты в эндометрии может быть тесно связано с подавленной экспрессией пуриновой нуклеозидфосфорилазы, достаточный уровень которой отвечает за апоптоз клеток во время процесса имплантации [23].

**Заключение.** Итак, вопрос о маркерах рецептивности эндометрия остается открытым, контроверсионным и дискуссионным из-за большого количества противоречий и отсутствия убедительной доказательной базы, а исследования, которые пытаются пролить свет на этот вопрос, носят преимущественно экспериментальный характер.

Создание новых, статистически обоснованных критериев ранней диагностики НГЭ с применением неинвазивных или малоинвазивных методов обследования, позволяющих прогнозировать рецидив заболевания в первую очередь на доклиническом этапе, позволит снизить число пациенток с распространенной формой эндометриоза и повысить реализацию репродуктивной функции в данной когорте.

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

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Ордянец И.М., Новгинов Д.С.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Зюкина З.В., Асатрян Д.Р., Джабраилова Б.А.

Статистическая обработка данных: Ордянец И.М., Зюкина З.В., Джабраилова Б.А.

Анализ и интерпретация данных: Ордянец И.М., Новгинов Д.С.

Написание и редактирование текста: Ордянец И.М., Зюкина З.В., Асатрян Д.Р.

#### **Литература**

1. Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020; 382 (13): 1244–1256. DOI: 10.1056/NEJMra1810764.
2. Sarria-Santamera A., Orazumbekova B., Terzic M., Issanov A., Chaowen C., Asúnsolo-Del-Barco A. Systematic review and meta-analysis of incidence and prevalence of endometriosis. *Healthcare (Basel).* 2020; 9 (1): 29. DOI: 10.3390/healthcare9010029.
3. Герасимов А.М., Малышкина А.И., Кулигина М.В., Красильникова А.К., Полумисков Д.М., Абдуллаева Л.Х., Фадеева Е.В., Двойнова И.Ю. Частота встречаемости и структура наружного генитального эндометриоза у госпитализированных больных. *Гинекология.* 2021; 23 (2): 184–189. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200783.
4. Клинические рекомендации «Эндометриоз». 2020. URL: sudact.ru (дата обращения: 01.12.2022).
5. Tomassetti C., Bafort C., Meuleman C., Welkenhuysen M., Fieuws S., D'Hooghe T. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2020; 127 (1): 107–114.

6. *Краснопольская К.В.* Лечение бесплодия при эндометриозе: взгляд репродуктолога. Москва; 2019: 28–80.
7. *Hwang H., Chung Y.-J., Lee S.R., Park H.-T., Song J.-Y., Kim H., Lee D.-Y., Lee E.-J., Kim M.-R., Oh S.-T.* Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018; 61 (5): 553–564. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.553.
8. *Артымук Н.В., Беженарь В.Ф., Берлим Ю.Д., Вовкочина М.А., Дубровина С.О., Калугина А.С., Киревнина Л.В., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С., Левкович М.А., Дубровина С.О. (ред.), Беженаря В.Ф. (ред.)*. Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 352.
9. *Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кавталадзе Е.В., Пухальская И.Ф., Шустова В.Б., Читанава Ю.С.* Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом. *Гинекология.* 2019; 21 (1): 38–43. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190230.
10. *Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Волкова С.В., Абитова М.З., Шустова В.Б., Хованская Т.Н.* Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Трудный пациент.* 2020; 18 (1–2): 23–32. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10005.
11. *Маржеская В.В., Присяжная Т.С., Жамойдик В.И., Берлев И.В., Малек А.В.* Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018; 67 (3): 64–73. DOI: 10.17816/JOWD67364-73.
12. *Габидуллина Р.И., Кошельникова Е.А., Шигабутдинова Т.Н., Мельников Е.А., Калимуллина Г.Н., Купцова А.И.* Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности. *Гинекология.* 2021; 23 (1): 12–17. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200477.
13. *Михалева Л.М., Оразов М.Р., Волкова С.В., Хамошина М.Б., Хованская Т.Н., Шустова В.Б.* Патогенез имплантационной несостоятельности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Доктор.Ру.* 2021; 20 (6): 57–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-57-61.
14. *Шуришалина А.В., Демуря Т.А.* Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации». *Акушерство и гинекология.* 2011; 7 (2): 9–13.
15. *Украинец Р.В., Корнева Ю.С.* Роль VEGF и микроРНК в формировании эндометриозного фенотипа клеток эндометрия. *Молекулярная медицина.* 2021; 19 (4): 10–14. DOI: 10.29296/24999490-2021-04-02.
16. *Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R.N.* Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96 (6): 623–632.
17. *Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов П.Е., Таурова М.Б.* Эндометриоз-ассоциированное бесплодие: патогенез и возможности гормональной терапии в подготовке к ЭКО. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022; 21 (2): 90–98. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-90-98.
18. *Pauling L., Robinson A.B., Teranishi R., Cary P.* Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1971; 68: 2374–2376.
19. *Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y., Rothenberger D.A., Alavi K., Garwood M., Cheng L.L.* Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Dis. Colon & Rectum.* 2009; 52 (3): 520–525.
20. *Li J., Guan L., Zhang H., Gao Y., Sun J., Gong X., Li D., Chen P., Liang X., Huang M., Bi H.* Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2018; 16 (1): 42. DOI: 10.1186/s12958-018-0360-z.
21. *Скляр Н.В., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Шолохов Л.Ф., Олифиренко Т.Л.* Особенности метаболизма эстрогенов у женщин с миомой матки и различным статусом фертильности. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2009; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-metabolizma-estrogenov-u-zhenschin-s-miomoy-matki-i-razlichnym-statusom-fertilnosti> (дата обращения: 01.12.2022).
22. *Le N., Cregger M., Brown V., Loret de Mola J., Bremer P., Nguyen L., Groesch K., Wilson T., Diaz-Sylvester P., Braundmeier-Fleming A.* Association of microbial dynamics with urinary estrogens and estrogen metabolites in patients with endometriosis. *PLoS ONE.* 2021; 16 (12): e0261362. DOI: 10.1371/journal.pone.0261362.
23. *Киселев М.А., Ретина Н.Б.* Неинвазивная диагностика эндометриоза: обзор современных биомаркеров периферической крови и эндометрия. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2020; 28 (3): 371–376.

**Авторский коллектив**

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

**Зюкина Зоя Викторовна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6г; e-mail: zoya.zukina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2756-1962>.

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

**Джабраилова Бирлант Абубакаровна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6г; e-mail: belladzhairailova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3589>.

**Асатрян Дарья Рубеновна** – клинический ординатор 1 курса, ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница им. С.П. Боткина. 125824, Россия, г. Москва, пр. 2-й Боткинский, 5, корп. 1; e-mail: asterdasha@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9997-378X>.

**Образец цитирования**

Ордианц И.М., Зюкина З.В., Новгинов Д.С., Джабраилова Б.А., Асатрян Д.Р. Эндометриозассоциированное бесплодие: версии и контрверсии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 3: 6–13. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-6-13.

**ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED INFERTILITY:  
VERSIONS AND COUNTERVERSIONS**

**I.M. Ordiant<sup>1</sup>, Z.V. Zyukina<sup>1</sup>, D.S. Novginov<sup>1</sup>,  
B.A. Dzhabrailova<sup>1</sup>, D.R. Asatryan<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow, Russia

*Reproductive disorders rank as rather challenging problems in modern gynecology. At present, there is no unequivocal opinion and unified approaches to endometrial receptivity. The change in this complex process causes implantation disorders. The article provides up-to-date information on the molecular and genetic characteristics of the endometrium and on endometrium receptivity models. It also touches upon the pathogenesis of female infertility, associated with external genital endometriosis (EGE).*

*Numerous foreign and domestic articles consider gene expression in endometriosis. According to the published data, the number of differentially expressed genes in endometriosis varies significantly. It has been proven that if mutations occur in a single gene, its function can still be performed due to compensatory mechanisms. Such compensation is provided by the work of signaling pathways – cascades of protein-protein interactions that transmit signals inside the cell. It is known that the degree of activation of intracellular signaling pathways is a better marker of a pathological process than gene expression.*

*Comparison of eutopic and ectopic endometrium is one of the promising lines of endometriosis research. It is revealed that the abovementioned endometrial samples are similar in morphological characteristics, but this fact has not led to the creation of a single diagnostic test. Thus, it is relevant to search for new statistically valid criteria for early diagnosis of endometriosis using minimally invasive or non-invasive research methods that would also allow predicting the disease recurrence and improve the quality of predicting endometriosis associated infertility.*

**Key words:** endometriosis associated infertility, endometrial receptivity, miRNA, steroid receptors, gene expression.

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

### Author contributions

Research concept and design: Ordiyants I.M., Novginov D.S.

Literature search, participation in the research study, data processing: Zyukina Z.V., Asatryan D.R., Dzhabrailova B.A.

Statistical data processing: Ordiyants I.M., Zyukina Z.V., Dzhabrailova B.A.

Data analysis and interpretation: Ordiyants I.M., Novginov D.S.

Text writing and editing: Ordiyants I.M., Zyukina Z.V., Asatryan D.R.

### References

1. Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020; 382 (13): 1244–1256. DOI: 10.1056/NEJMra1810764.
2. Sarria-Santamera A., Orazumbekova B., Terzic M., Issanov A., Chaowen C., Asúnsolo-Del-Barco A. Systematic review and meta-analysis of incidence and prevalence of endometriosis. *Healthcare (Basel).* 2020; 9 (1): 29. DOI: 10.3390/healthcare9010029.
3. Gerasimov A.M., Malyshkina A.I., Kuligina M.V., Krasil'nikova A.K., Polumiskov D.M., Abdullaeva L.Kh., Fadeeva E.V., Dvoynova I.Yu. Chastota vstrechaemosti i struktura naruzhnogo genital'nogo endometrioza u gospitalizirovannykh bol'nykh [Incidence rate and structure of external genital endometriosis in hospital patients]. *Ginekologiya.* 2021; 23 (2): 184–189. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200783 (in Russian).
4. *Klinicheskie rekomendatsii «Endometrioze»* [Endometriosis: Clinical practice guideline]. 2020. URL: sudact.ru (accessed: December 01, 2022) (in Russian).
5. Tomassetti C., Bafort C., Meuleman C., Welkenhuysen M., Fieuws S., D'Hooghe T. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2020; 127 (1): 107–114.
6. Krasnopol'skaya K.V. *Lechenie besplodiya pri endometrioze: vzglyad reproduktologa* [Infertility treatment in endometriosis: Reproductologist's opinion]. Moscow; 2019: 28–80 (in Russian).
7. Hwang H., Chung Y.-J., Lee S.R., Park H.-T., Song J.-Y., Kim H., Lee D.-Y., Lee E.-J., Kim M.-R., Oh S.-T. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018; 61 (5): 553–564. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.553.
8. Artymuk N.V., Bezhenar' V.F., Berlim Yu.D., Vovkochina M.A., Dubrovina S.O., Kalugina A.S., Kirevnikova L.V., Kruglov S.Yu., Kuz'mina N.S., Levkovich M.A., Dubrovina S.O. (ed.), Bezhenarya V.F. (ed.). *Endometrioze. Patogenez, diagnostika, lechenie* [Endometriosis. Pathogenesis, diagnosis, treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 352 (in Russian).
9. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Kavteladze E.V., Pukhal'skaya I.F., Shustova V.B., Chitanava Yu.S. Effektivnost' lecheniya besplodiya, obuslovlennogo retsidiviruyushchim naruzhnym genital'nym endometrioziem [Treatment efficacy of infertility due to recurrent external genital endometriosis]. *Ginekologiya.* 2019; 21 (1): 38–43. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190230 (in Russian).
10. Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Volkova S.V., Abitova M.Z., Shustova V.B., Khovanskaya T.N. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti sostoyaniya endometriya pri endometrioze-assotsirovannom besplodii [Molecular and genetic characteristics of endometrium in endometriosis associated infertility]. *Trudnyy patsient.* 2020; 18 (1–2): 23–32. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10005 (in Russian).
11. Marzhevskaya V.V., Prisyazhnaya T.S., Zhamoydik V.I., Berlev I.V., Malek A.V. Molekulyarno-geneticheskie osnovy endometrioza: diagnosticheskiy potentsial nasleduemykh i ekspressiruemykh faktorov [Molecular-genetic background of endometriosis: Diagnostic potential of heritable and expressed factors]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2018; 67 (3): 64–73. DOI: 10.17816/JOWD67364-73 (in Russian).
12. Gabidullina R.I., Koshel'nikova E.A., Shigabutdinova T.N., Mel'nikov E.A., Kalimullina G.N., Kuptsova A.I. Endometrioze: vliyaniye na ferti'l'nost' i iskhody beremennosti [Endometriosis: Impact on fertility and pregnancy outcomes]. *Ginekologiya.* 2021; 23 (1): 12–17. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200477 (in Russian).
13. Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Volkova S.V., Khamoshina M.B., Khovanskaya T.N., Shustova V.B. Patogenez implantatsionnoy nesostoyatel'nosti endometriya pri endometrioze-assotsirovannom besplodii [Pathogenesis of endometrial implantation incompetence of endometrium in endometriosis associated infertility]. *Doktor.Ru.* 2021; 20 (6): 57–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-57-61 (in Russian).
14. Shurshalina A.V., Demura T.A. Morfofunktsional'nye perestroyki endometriya v «okno implantatsii» [Morphological and functional endometrium rearrangements during the “implantation window”]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011; 7 (2): 9–13 (in Russian).

15. Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. Rol' VEGF i mikroRNK v formirovaniy endometrioidnogo fenotipa kletok endometriya [The role of VEGF and microRNA in the formation of the endometrioid phenotype of endometrial cells]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2021; 19 (4): 10–14. DOI: 10.29296/24999490-2021-04-02 (in Russian).
16. Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R.N. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96 (6): 623–632.
17. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Orekhov R.E., Tairova M.B. Endometrioz-assotsirovannoe besplodie: patogenez i vozmozhnosti gormonal'noy terapii v podgotovke k EKO [Endometriosis associated infertility: Pathogenesis and possibilities of hormone therapy in preparation for IVF]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2022; 21 (2): 90–98. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-90-98 (in Russian).
18. Pauling L., Robinson A.B., Teranishi R., Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1971; 68: 2374–2376.
19. Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y., Rothenberger D.A., Alavi K., Garwood M., Cheng L.L. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Dis. Colon & Rectum*. 2009; 52 (3): 520–525.
20. Li J., Guan L., Zhang H., Gao Y., Sun J., Gong X., Li D., Chen P., Liang X., Huang M., Bi H. Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018; 16 (1): 42. DOI: 10.1186/s12958-018-0360-z.
21. Sklyar N.V., Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Sholokhov L.F., Olifirenko T.L. Osobennosti metabolizma estrogenov u zhenshchin s miomoy matki i razlichnym statusom fertil'nosti [Characteristics of estrogen metabolism in women with uterine myoma and different fertility status]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2009; 2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-metabolizma-estrogenov-u-zhenshchin-s-miomoy-matki-i-razlichnym-statusom-fertilnosti> (accessed: December 01, 2022) (in Russian).
22. Le N., Cregger M., Brown V., Loret de Mola J., Bremer P., Nguyen L., Groesch K., Wilson T., Diaz-Sylvester P., Braundmeier-Fleming A. Association of microbial dynamics with urinary estrogens and estrogen metabolites in patients with endometriosis. *PLoS ONE*. 2021; 16 (12): e0261362. DOI: 10.1371/journal.pone.0261362.
23. Kiselev M.A., Repina N.B. Neinvazivnaya diagnostika endometrioz: obzor sovremennykh biomarkerov perifericheskoy krovi i endometriya [Non-invasive diagnosis of endometriosis: Review of modern biomarkers of peripheral blood and endometrium]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2020; 28 (3): 371–376 (in Russian).

*Received December 31, 2022; accepted February 17, 2023.*

### Information about the authors

**Ordiyants Irina Mikhaylovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6g; e-mail: [ordiyants@mail.ru](mailto:ordiyants@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

**Zyukina Zoya Viktorovna**, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6g; e-mail: [zoya.zukina@yandex.ru](mailto:zoya.zukina@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2756-1962>.

**Novginov Dmitriy Sergeevich**, Teaching Assistant, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6g; e-mail: [novginov@mail.ru](mailto:novginov@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7184-8469>.

**Dzhabrailova Birlant Abubakarovna**, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6g; e-mail: [belladzhabrailova@mail.ru](mailto:belladzhabrailova@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3589>.

**Asatryan Dar'ya Rubenovna**, Intern, Moscow City Clinical Hospital named after S.P. Botkin. 125824, Russia, Moscow, 2-y Botkinskiy Ave., 5, Bldg. 1; e-mail: [asterdasha@mail.ru](mailto:asterdasha@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9997-378X>.

### For citation

Ordiyants I.M., Zyukina Z.V., Novginov D.S., Dzhabrailova B.A., Asatryan D.R. Endometrioz-assotsirovannoe besplodie: versii i kontrversii [Endometriosis associated infertility: Versions and Counterversions]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 3: 6–13. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-6-13 (in Russian).

УДК 616-092.18;576.311.347

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-14-29

## МЕХАНИЗМЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ПЕРЕНОСА МИТОХОНДРИЙ В НОРМЕ И ПРИ ОНКОПАТОЛОГИИ

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, А.И. Шихлярова, И.В. Нескубина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

*В представленном обзоре обсуждаются вопросы, касающиеся динамической природы митохондрий. Освещаются механизмы, задействованные в способности этих органелл выходить за границы клетки, тем самым позволяя осуществлять их перемещение между клетками млекопитающих. Митохондрии играют ключевую роль в выработке энергии и клеточных физиологических процессах. Эти органеллы очень динамичны, постоянно меняют свою морфологию, расположение в клетке и распределение в ответ на клеточный стресс.*

*В последние годы феномен переноса митохондрий привлекает значительное внимание и интерес со стороны биологов и медицинских исследователей. Межклеточный перенос митохондрий происходит различными способами, включая туннельные нанотрубки (TNT), внеклеточные везикулы (EVS) и каналы щелевых соединений (GJC). Исследования межклеточного переноса митохондрий в физиологических и патологических условиях показали, что митохондриальный перенос обладает большим потенциалом для поддержания гомеостаза организма и регуляции патологических процессов. Недавно стало известно о высвобождении бесклеточных митохондрий в норме и патологических условиях (стресс, травмы) в кровь. Их обнаружили в виде циркулирующих внеклеточных митохондрий в крови мыши и человека. Несколько исследовательских групп разработали методы искусственного переноса / трансплантации здоровых митохондрий (AMT / T) в поврежденные клетки для восстановления клеточной функции. В этой статье рассматриваются способы, механизмы и новейшие методы межклеточного спонтанного митохондриального переноса AMT / T. Кроме того, обсуждается потенциальная ценность и механизм применения AMT / T в лечении заболеваний, в т.ч. и злокачественных новообразований.*

**Ключевые слова:** митохондрии, злокачественные новообразования, естественный перенос митохондрий, перенос митохондрий в условиях патологии.

**Введение.** Митохондрии являются «электростанциями» клеток и, в отличие от других органелл клетки, имеют две мембраны, окружающие их собственные ДНК, РНК и рибосомы, что позволяет им продуцировать свои собственные белки. Митохондрии участвуют в регуляции выработки аденозинтрифосфата (АТФ) и играют роль в обмене кальция [1, 2]. Они генерируют энергию посредством цикла Кребса и цепи переноса электронов с продукцией активных форм кислорода (АФК), которые являются важными клеточными сигналами для многих физиологических процессов. Таким образом, считается, что митохондрии необходимы для жизни эукариот, особенно для млекопитающих [3]. Все клетки млекопитающих, за исключением зрелых эритроцитов, имеют митохондрии. Митохондрии непрерывно подвергаются делению, слиянию и

подвижности, которые в совокупности называются митохондриальной динамикой [4]. Поквадровая видеосъемка живых клеток фиксирует впечатляющее внутриклеточное движение митохондрий, и это движение способствует образованию митохондриальных связей для формирования динамической митохондриальной сети [5]. Внутриклеточное движение митохондрий имеет большое значение для клеточных функций [6].

**Динамика митохондрий как подтверждение их уникальности.** Появляются новые данные, свидетельствующие о том, что динамическая природа митохондрий может выходить за границы клеток, позволяя осуществлять их перемещение между клетками млекопитающих, что радикально оспаривает ранее известные концепции внутриклеточной сегрегации митохондрий и наследования митохон-

дриальной ДНК (мтДНК). Сигнальная роль митохондрий может распространяться на межклеточную коммуникацию, показывая, что митохондриальный геном и даже целые митохондрии действительно мобильны и могут опосредовать передачу информации между клетками. Способность митохондрий к подвижности и переносу мтДНК недавно была названа момиомой. Данный термин включает в себя все «подвижные функции митохондрий и митохондриального генома» [7]. Митохондриальный межклеточный перенос способствует интеграции митохондрий в эндогенную митохондриальную сеть клеток-реципиентов, изменяя их биоэнергетический статус и другие функции не только *in vitro*, но и *in vivo* [8]. Кроме того, он подразумевает горизонтальный перенос митохондриальных генов, что может привести к серьезным последствиям в патофизиологии митохондриальной дисфункции [9].

Перенос митохондрий между клетками млекопитающих можно рассматривать как расширение внутриклеточного движения митохондрий или межклеточной коммуникации, что, несомненно, ведет к увеличению содержания мтДНК в клетках-реципиентах и восстановлению дыхания и выживания клеток-реципиентов [10]. Феномен межклеточного переноса митохондрий наблюдался *in vitro* и *in vivo* как в физиологических, так и в патологических условиях, а также среди различных клеток, включая злокачественные [9, 11, 12].

#### **Механизм митохондриального переноса.**

Митохондриальный перенос – это новый и до конца не изученный механизм межклеточной коммуникации. Большинство исследований описывают перенос митохондрий через туннельные нанотрубки – TNT, внеклеточные везикулы – EVS и каналы щелевых соединений – GJC [13–15]. Вместе с тем существуют некоторые другие способы переноса митохондрий, например те, которые сопровождают процесс слияния клеток.

Одна из основных проблем в исследованиях переноса митохондрий в клетки касается того, как отличить митохондрии-доноры от ранее существовавших митохондрий в клетках-реципиентах после переноса. Разработка методических подходов к проблеме иденти-

фикации митохондрий-доноров может позволить осуществлять количественную оценку органелл, внутриклеточную локализацию и выживание донорских органелл. На данный момент популярным методом мечения и отслеживания донорских митохондрий является использование плазмидных векторов, несущих флуоресцентные белки и нацеленных на митохондрии [16]. Вместе с тем митохондрии могут быть окрашены непосредственно внутри клеток зондами [17]. Кроме того, в высокочувствительных исследованиях по отслеживанию доставки митохондрий была использована полимеразная цепная реакция *in situ* и гибридизация *in situ* для амплификации мтДНК [18]. Детальные микроскопические исследования с помощью окрашивания митохондрий и клеток показали, что межклеточный перенос интактных митохондрий, а не только их мтДНК нормализует митохондриальную функцию клетки-реципиента [19].

Итак, каков механизм переноса митохондрий, открытый к настоящему времени? Наиболее прямыми каналами обмена между двумя соседними клетками являются GJC, образованные путем стыковки их соответствующих полуканалов (НС), которые представляют собой полую трубчатую структуру, образованную на клеточной мембране в результате олигомеризации шести субъединиц коннексина (Cx). Примечательно, что полуканалы могут состоять из одного и того же гомомерного изомера Cx или разных гетеромерных изомеров. Две идентичные стыковки НС образуют гомотипические GJC, а два разных НС – гетеротипические GJC [20]. В некоторых случаях два типа клеток не экспрессируют одни и те же Cx, но могут образовывать гетеротипические GJC для опосредования митохондриального переноса. Было обнаружено, что клетки костного мозга могут переносить митохондрии в поврежденные с кислородно-глюкозной недостаточностью моторные нейроны через GJC в системе совместного культивирования [15]. При добавлении ингибиторов GJC митохондриальный перенос существенно нарушается, это позволяет предположить, что гетеротипические GJC также опосредуют митохондриальный перенос. Недавно было пока-

зано, что перенос митохондрий из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в гемопоэтические стволовые клетки является своевременным физиологическим событием в реакции млекопитающих на острую бактериальную инфекцию. Было обнаружено, что механизм окислительного стресса способен регулировать открытие коннексиновых каналов в P13K-опосредованной системе передачи сигналов, активация которой позволяет перенести митохондрии из клеток костного мозга в гемопоэтические стволовые клетки [21]. На основе данных о том, что Cx43-GJC участвуют в межклеточном обмене АФК, была выдвинута гипотеза о прямом митохондриальном переносе через Cx43-GJC, что может являться механизмом образования TNT и межклеточного транспорта митохондрий [22].

TNT представляют собой временные нитевидные мембраны, соединяющие клетки и состоящие из фрагментов клеточной мембраны, F-актина, миозина и тубулина. Ширина TNT составляет 50–1500 нм, и данной ширины достаточно для того, чтобы через них транспортировались белки, РНК или целые органеллы, такие как митохондрии, в соседние клетки или в клетки на расстоянии сотен микрон [23]. Эти TNT-структуры были выявлены в опухолевых, иммунных, нервных и мышечных клетках. Данный факт позволяет предположить, что TNT могут быть распространенным методом связи между клетками млекопитающих [24]. Важнейшей структурой в TNT является F-актин. С одной стороны, сшивание F-актина обеспечивает жесткость TNT, придавая устойчивость к изгибу для их роста наружу и достижения надлежащей длины выступа; с другой стороны, сшивание F-актина позволяет транспортировать митохондрии по структуре цитоскелета TNT [25–27]. Интересно, что TNT-перенос может быть однонаправленным или двунаправленным. В основном происходит однонаправленный перенос от здоровых клеток к поврежденным [28]. TNT-опосредованный перенос митохондрий активно регулируется, но этот регуляторный механизм требует дальнейшего изучения.

EVS, включая экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца, представляют собой

секретируемые клетками наноразмерные везикулы с двухслойной структурой, которые могут переносить различные липиды, белки, РНК, микроРНК и митохондрии [29, 30]. Более того, EVS могут стабильно существовать во внеклеточной жидкости и участвовать в клеточной коммуникации, миграции клеток, ангиогенезе и росте опухолевых клеток в качестве важных мессенджеров. EVS-опосредованный перенос митохондрий был обнаружен во многих тканях как часть важных клеточных процессов. Исследования показали, что астроциты секретируют EVS для регуляции функции нейронов, формирования и поддержания синапсов [31]. Было обнаружено, что астроциты высвобождают митохондрии, которые затем частично поглощаются поврежденными нейронами, что способствует выживанию последних и отращиванию дендритов [32]. В сердце резидентные макрофаги могут захватывать и устранять дефектные митохондрии, высвобождаемые кардиомиоцитами, для поддержки функции сердца и метаболизма [33]. EVS-опосредованный перенос митохондрий участвует в иммунной регуляции. Например, миелоидные регуляторные клетки, находящиеся в дыхательных путях, переносят экзосомы, содержащие митохондрии, в Т-клетки, а затем экзосомные митохондрии интегрируются с митохондриальной сетью Т-клеток и генерируют активные формы кислорода [21, 34]. EVS, содержащие липиды, белки, РНК и митохондрии, представляют собой одну из возможных платформ для переноса функций от одной клетки к другой. Это открытие ввело новый способ взаимодействия в многогранную коммуникационную сеть и новый механизм передачи сигналов между клетками [35]. Хотя механизмы, с помощью которых митохондриальные белки или мтДНК загружаются в EVS, до сих пор неизвестны, но митохондриальные компоненты в EVS были обнаружены. Меньшие EVS, такие как экзосомы, могут в основном переносить небольшие РНК и мтДНК. Более крупные EVS, такие как микровезикулы, могут охватывать даже целые митохондрии [36].

Другой формой межклеточной коммуникации является слияние клеток, при котором плазматические мембраны двух независимых

клеток объединяются, а ядра сохраняются. Цитозольное содержимое и органеллы распределяются между этими двумя клетками, особенно если слияние происходит постоянно. С другой стороны, частичное слияние включает прямой, но временный обмен субклеточными органеллами между клетками, такими как митохондрии и белковые комплексы [37]. Было показано, что мезенхимальные стромальные клетки (МСК) могут перепрограммировать кардиомиоциты у взрослых мышцей посредством частичного слияния клеток и переноса митохондрий [38]. Митохондриальная экструзия, или, другими словами, «выдавливание», митохондрий из клетки позволяет высвобождать митохондрии или митохондриальные компоненты из клеток при определенных условиях. Сохранение поврежденных митохондрий обуславливает накопление большого количества АФК, и при таких обстоятельствах клетки склонны вытеснять митохондрии в межклеточное пространство. Внеклеточные митохондрии или митохондриальные компоненты также могут быть экструдированы и интернализованы без носителя посредством процессов экзоцитоза и эндоцитоза [11]. Экструзия митохондрий происходит не только *in vitro*, но и *in vivo*. Несколько исследований показали высвобождение внеклеточных / инкапсулированных митохондрий во внеклеточную среду [11].

Размер митохондрий варьируется от 0,5 до 1 мкм в диаметре и от 0,5 до 10 мкм в длину, кроме того, в зависимости от ткани или органа их размер значительно меняется. Благодаря своей гибкости митохондрии могут перемещаться из клетки в клетку. В целом митохондрии имеют форму стержней или сфер, но их морфология регулируется непрерывными событиями слияния и деления с образованием митохондриальной сети [39]. Размер пор щелевого соединения составляет всего 1,5–2 нм, и через него пропускаются только вещества с молекулярной массой менее 1,5 кДа [20]. Недавнее исследование показало, что структура, состоящая из TNT и одной дистальной части на основе CX43-GJC, соединяет два перицита в отдельных капиллярных системах, названных межперицитными туннельными нанотруб-

ками (IP-TNT). Данные туннельные структуры могут регулировать нейроваскулярные связи в сетчатке. Авторы с помощью покадровой визуализации также подтвердили, что митохондрии присутствуют в IP-TNT и перемещаются внутри них. Однако митохондриальный перенос между перицитами не происходил из-за ограничений дистальных боковых GJC IP-TNT [40]. Аналогично было обнаружено, что стволовые клетки взаимодействуют в культуре опухолевых органоидов через опухолевые микротрубочки и структуры TNTs, однако межклеточный митохондриальный перенос можно наблюдать только в TNTs [41].

Интересным оказался тот факт, что поврежденные митохондрии в клетках-реципиентах также действуют как сигналы «опасности», которые запускают митохондриальный перенос [42]. Как АФК, так и цитохром C, высвобождаемые поврежденными митохондриями, могут способствовать митохондриальному переносу. Например, на ранней стадии апоптоза клеток PC12, до активации каспазы-3, было показано, что цитохром C, высвобождаемый поврежденными митохондриями, способствует образованию TNT. Более того, хотя результаты показали, что каспаза-3 не была связана с образованием TNT, обработка клеток ингибитором панкаспазы нарушала проникновение или сборку микротрубочек в TNT. Было продемонстрировано, что мезенхимальные стволовые клетки транспортируют деполяризованные митохондрии к плазматической мембране путем упаковки митохондрий в везикулы в ответ на окислительный стресс. Везикулы затем поглощаются и повторно используются макрофагами, которые усиливают биоэнергетику клеток [43]. Было показано, что митохондрии, высвобождаемые из поврежденных клеток, могут действовать как сигналы молекулярных паттернов, связанных с повреждением, и стимулировать экспрессию гемооксигеназы-1 и митохондриальный биогенез мезенхимальных стволовых клеток с усилением способности к восстановлению поврежденных клеток [44].

Дефекты митохондрий могут приводить к различным заболеваниям, как генетическим, так и приобретенным. Клетки рака исполь-

зуют межклеточный перенос митохондрий для поддержания своих метаболических потребностей, выживания и химиорезистентности [7]. Митохондрии раковых клеток играют ключевую роль во взаимодействии опухолевых клеток с микроокружением опухоли [45]. Известно, что опухоли состоят не только из злокачественных клеток, скорее они представляют собой сложную систему опухолевых и неопухолевых клеток, которые создают симбиотические отношения в микроокружении опухоли для содействия выживанию и химиорезистентности [46]. Раковые клетки способны вытеснять целые митохондрии или некоторые их составляющие, включая мтДНК, цитохром С и формилированные пептиды, в микроокружение опухоли. Они в свою очередь функционируют как молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs), активирующие врожденную иммунную систему [47]. Хотя DAMPs активируют защитную систему хозяина, они также способствуют патологическим провоспалительным и иммуносупрессивным реакциям, стимулирующим пролиферацию и инвазию раковых клеток. Митохондриально-зависимая межклеточная коммуникация между раковыми и нераковыми клетками посредством межклеточных контактов и секреции растворимых факторов и внеклеточных пузырьков представляет собой ключевой механизм, позволяющий раковым клеткам избегать иммунного надзора и развивать химиорезистентность [48–50]. Примечательно, что горизонтальный перенос митохондрий между злокачественными и нормальными клетками может играть центральную роль в стимулировании злокачественной прогрессии [19, 51, 52].

**Горизонтальный перенос, механизмы и особенности при злокачественном процессе.** Первое сообщение о горизонтальном переносе митохондрий было сделано J.L. Spees и его коллегами в 2006 г. Авторы показали, что клетки A549, лишенные мтДНК (клетки A549  $\rho^0$ ), совместно культивируемые с мезенхимальными стромальными клетками (МСК) человека или фибробластами кожи, смогли восстановить содержание мтДНК и функциональный пул митохондрий [53]. В своих исследованиях A.S. Tan et al. продемонстрировали, что клет-

ки метастатической мышшиной меланомы (B16) и рака молочной железы (4T1)  $\rho^0$  способны восстанавливать функциональное состояние митохондрии из микроокружения опухоли, тем самым восстанавливая окислительное фосфорилирование (OXPHOS) и туморогенность до уровней родительских клеток [54]. Позже было продемонстрировано, что происходит перенос митохондрий из МСК в клетки  $\rho^0$  для восстановления мтДНК, активируется OXPHOS и способность образовывать опухоли [51].

При типичном горизонтальном переносе митохондрий клетки-реципиенты характеризуются повышенной потребностью в OXPHOS и/или существенно нарушенной функциональностью митохондрий [52, 55], в то время как клетки-доноры обладают достаточной функциональностью митохондрий и соответствующим образом активированы [56]. До сих пор было идентифицировано лишь несколько молекулярных медиаторов, участвующих в горизонтальном переносе митохондрий. Среди них металлопротеиназа-1 (ММП-1), нестин и провоспалительные цитокины, являющиеся важнейшими медиаторами, которые стимулируют донорские клетки к переносу митохондрий. В дополнение к этим факторам PGC1 $\alpha$  (главный регулятор митохондриального биогенеза) участвует в переносе митохондрий от донорских мезенхимальных стволовых клеток к лейкоцитным клеткам реципиента [57]. Кроме того, активация донорских клеток связана с увеличением уровней АФК, опосредованных клетками-реципиентами, а это позволяет предположить, что АФК представляют собой один из медиаторов направленного митохондриального переноса.

В солидных опухолях высокогликолитические ассоциированные с раком фибробласты (CAFs), которые участвуют в метаболическом перепрограммировании раковых клеток, имеют тенденцию отдавать свои митохондрии близлежащим клеткам рака предстательной железы, тем самым стимулируя OXPHOS злокачественных клеток [58, 59]. Эти данные свидетельствуют о том, что перенос митохондрий из CAFs является еще одним путем, обеспечивающим метаболическую пластичность злокачественных клеток, что может способствовать прогрессированию опухоли.

До сих пор ведутся споры о значении восстановления митохондриального дыхания в опухолевых клетках  $\rho^0$  для повышения их онкогенного потенциала. Недавнее исследование показало, что основной причиной является не необходимость в энергии или большем количестве АТФ; вместо этого митохондриальное дыхание обеспечит дигидрооротатдегидрогеназу (DHODH), важный промежуточный продукт для синтеза пиримидинов *de novo*. В соответствии с этой гипотезой удаление DHODH в опухолевых клетках с активным ОХРНOS подавляло развитие опухоли, в то время как подавление митохондриальной АТФ-синтазы приводило к минимальным эффектам, что делает DHODH потенциальной терапевтической мишенью для ОХРНOS-зависимых видов рака [60].

Химиорезистентность опухолей по-прежнему является ключевым моментом, снижающим эффективность противоопухолевого лечения. Во многих исследованиях выдвигалась гипотеза об участии нескольких потенциально ответственных механизмов, включающих внутренние и внешние процессы, находящиеся под значительным влиянием внутриопухолевой гетерогенности. В частности, существенным фактором, приводящим к внутриопухолевой гетерогенности, является присутствие в микроокружении опухоли многих незлокачественных клеток, рекрутируемых в опухолевый участок, таких как CAFs, МСК и иммунные клетки [38]. Межклеточные коммуникации и взаимодействия между злокачественными и незлокачественными клетками играют ключевую роль в гетерогенности опухоли и химиорезистентности. Например, МСК, выделенные из образцов костного мозга пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), превращались в активированный опухолеассоциированный фенотип фибробластов при лечении химиотерапевтическими препаратами цитарабином и даунорубицином и предотвращали индуцированный терапией апоптоз всех клеток путем переноса функциональных митохондрий через TNTs [61]. Изучение механизмов митохондриального переноса стало предтечей митохондриальной терапии в эксперименте [62–65].

**Внеклеточные митохондрии – сигнальные органеллы.** Митохондрии присутствуют во внеклеточном пространстве в свободной форме (freeMitos) или, будучи заключенными в мембрану, внутри тромбоцитов, или везикул, или как бесклеточная циркулирующая мтДНК (ccf-mtDNA), с различной функциональностью, начиная от эффекта восстановления и заканчивая сигналом опасности при взаимодействии с другими клетками [7]. Взаимодействия этих внеклеточных митохондрий с другими клетками открывают новую область исследований, в которой митохондрии выходят за рамки их роли в качестве «электростанций» клеток, становясь, по сути, сигнальными органеллами [66]. Изучение роли внеклеточных митохондрий и их различных форм может способствовать разработке новых терапевтических подходов, а также выявлению новых биомаркеров заболеваний.

Существуют исследования, указывающие на наличие в крови циркулирующих внеклеточных митохондрий, высвобождаемых из многочисленных типов клеток в условиях стресса, травмы или заболевания [66]. Недавно было продемонстрировано высвобождение бесклеточных митохондрий в непатологических условиях и их обнаружение в виде циркулирующих митохондрий в крови мыши и человека [67]. Авторы использовали проточную цитометрию для обнаружения циркулирующих митохондрий в обедненной тромбоцитами плазме у здоровых людей и мышей. Было показано, что циркулирующие внеклеточные митохондрии обладают высоким трансмембранным потенциалом и способны проникать в  $\rho^0$ -клетки. Протеомное исследование выявило специфичные для митохондрий EV-ассоциированные белки. Также в недавней публикации было показано наличие внеклеточных митохондрий с нормальным потреблением  $O_2$  в крови у здоровых людей [68].

A. Stier в своем исследовании представил оценку от 200 000 до 3 700 000 респираторно-компетентных митохондрий на 1 мл экстрагированной плазмы и предположил, что циркулирующие внеклеточные респираторно-компетентные митохондрии могут представлять новый класс сигнальных органелл, участвующих

ших в регуляторной деятельности и межклеточной коммуникации. Хотя доказательства присутствия внеклеточных митохондрий в крови человека убедительны, вывод о том, что эти митохондрии являются энергетически активными или функциональными для дыхания, недавно подвергся сомнению [69]. Была оценена функциональность внеклеточных митохондрий в крови человека с использованием респирометрии высокого разрешения и митохондрий, выделенных из тромбоцитов из тех же образцов крови, что и положительный контроль. Хотя внеклеточные митохондрии присутствовали в плазме крови человека, не было никаких доказательств того, что их система митохондриального электронного транспорта (ETS) была функциональной. Оценка функциональности электронного транспорта митохондрий производилась по таким параметрам, как интенсивность процессов дыхания, и, как было обнаружено, существенно не отличалась от 0, а также было определено отсутствие значимого ответа на отсутствие чувствительности к разобщителям или ингибиторам OXPHOS. Однако в опытах *in vitro* была установлена активность комплекса IV, которая даже немного превышала уровни, обнаруженные в митохондриях, извлеченных из тромбоцитов, это позволяет предположить, что внеклеточные митохондрии в крови человека, вероятно, сохраняют только нефункциональную часть электронно-транспортной цепи. Хотя есть сомнения в том, что они функционально способны к OXPHOS, циркулирующие митохондрии могут играть важную физиологическую роль, которую предстоит еще объяснить.

Функциональная характеристика циркулирующих митохондрий важна для определения исходного уровня у здоровых людей, что позволит проводить сравнение при патологических состояниях. Определение происхожде-

ния и функций внеклеточных митохондрий будет иметь решающее значение для понимания их воздействия на здоровый организм и в случае возникновения болезней.

**Заключение.** Межклеточный перенос митохондрий представляет собой новый, все еще только частично понятный механизм, нацеливание на который может открыть новые возможности в терапии рака. Доказательства того, что перенос митохондрий может происходить аналогичным образом в солидных и гематологических опухолевых клетках, еще больше повышают важность этого процесса. Кроме того, изучение участия митохондриального переноса в прогрессировании рака и развитии химиорезистентности может объяснить пока неясные механизмы действия некоторых противоопухолевых препаратов. Как подчеркивается в этом обзоре, перенос митохондрий от клетки к клетке представляет собой широко распространенное явление, происходящее в физиологических и патофизиологических условиях, однако молекулярные механизмы, опосредующие межклеточный перенос митохондрий, и сигнализация, регулирующая этот процесс, остаются еще недостаточно изученными. Исследование спонтанного митохондриального переноса обеспечивает теоретическую основу для будущего лечения заболеваний с помощью митохондриальной трансплантации. Хотя механизмы переноса митохондрий в настоящее время недостаточно изучены, эти процессы обладают большим терапевтическим потенциалом.

Необходимы дальнейшие исследования для выявления триггерных факторов, управляющих переносом митохондрий, механизмов формирования сети межклеточных мостиков и соединений в различных моделях переноса и их потенциального использования в качестве мишеней в различных клинических условиях.

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

#### **Вклад авторов**

Написание текста, анализ и интерпретация данных: Франциянц Е.М.

Научное редактирование: Кит О.И., Шихлярова А.И.

Техническое редактирование, оформление библиографии: Нескубина И.В.

## Литература

1. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И., Бандовкина В.А., Немайкалова Л.А., Каплиева И.В., Трештаки Л.К., Качесова П.С., Котиева И.М., Морозова М.И., Погорелова Ю.А. Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2 (3): 13–22.
2. Кит О.И., Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А. Влияние варианта развития меланомы B16/F10 на содержание кальция в митохондриях различных органов самок мышей. Исследования и практика в медицине. 2021; 8 (1): 20–29.
3. Heineman B.D., Liu X., Wu G.Y. Targeted Mitochondrial Delivery to Hepatocytes: A Review. Journal of clinical and translational hepatology. 2022; 10 (2): 321–328.
4. Porat-Shliom N., Harding O.J., Malec L., Narayan K., Weigert R. Mitochondrial Populations Exhibit Differential Dynamic Responses to Increased Energy Demand during Exocytosis In Vivo. Science. 2019; 11: 440–449.
5. Roy S., Kim D., Sankaramoorthy A. Mitochondrial structural changes in the pathogenesis of diabetic retinopathy. J. Clin. Med. 2019; 8 (9): 1363.
6. Su B.K., Lee S.A., Pak K., Su Wu, Kim S.J., Woo Wu. Disbindin, associated with schizophrenia, modulates mitochondrial axonal movement in collaboration with p150 glued. Molbrain. 2021; 14 (1): 14.
7. Valenti D., Vacca R.A., Moro L., Atlante A. Mitochondria Can Cross Cell Boundaries: An Overview of the Biological Relevance, Pathophysiological Implications and Therapeutic Perspectives of Intercellular Mitochondrial Transfer. International journal of molecular sciences. 2021; 22 (15): 8312.
8. Singh B., Modica-Napolitano J.S., Singh K.K. Defining the momiome: Promiscuous information transfer by mobile mitochondria and the mitochondrial genome. Semin. Cancer Biol. 2017; 47: 1–17.
9. Shanmughapriya S., Langford D., Natarajaseenivasan K. Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. Ageing Res. Rev. 2020; 62: 101128.
10. Liu Z., Sun Y., Qi Z., Cao L., Ding S. Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. Cell & bioscience. 2022; 12 (1): 66.
11. Liu D., Gao Y., Liu J., Huang Y., Yin J., Feng Y. Intercellular mitochondrial transfer as a means of tissue revitalization. Signal Transduct. Target. Ther. 2021; 6: 1–18.
12. Zampieri L.X., Silva-Almeida C., Rondeau J.D., Sonveaux P. Mitochondrial Transfer in Cancer: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2021; 22 (6): 3245.
13. Torralba D., Baixauli F., Sánchez-Madrid F. Mitochondria know no boundaries: Mechanisms and functions of intercellular mitochondrial transfer. Front Cell Dev Biol. 2016; 4: 107.
14. Paliwal S., Chaudhuri R., Agrawal A., Mohanty S. Regenerative abilities of mesenchymal stem cells through mitochondrial transfer. J Biomed Sci. 2018; 25 (1): 31.
15. Li H., Wang C., He T., Zhao T., Chen Y.Y., Shen Y.L. Mitochondrial transfer from bone marrow mesenchymal stem cells to motor neurons in spinal cord injury rats via gap junction. Theranostics. 2019; 9 (7): 2017–2035.
16. Gollihue J.L., Patel S.P., Mashburn C., Eldahan K.C., Sullivan P.G., Rabchevsky A.G. Optimization of mitochondrial isolation techniques for intraspinal transplantation procedures. J. Neurosci. Methods. 2017; 287: 1–12.
17. Chang J.C., Hoel F., Liu K.H., Wei Y.H., Cheng F.C., Kuo S.J. Peptide-mediated delivery of donor mitochondria improves mitochondrial function and cell viability in human cybrid cells with the MELAS A3243G mutation. Sci Rep. 2017; 7 (1): 10710.
18. Liu X., Khouri-Farah N., Wu C.H., Wu G.Y. Targeted delivery of mitochondria to the liver in rats. J. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 35 (12): 2241–2247.
19. Dong L.-F., Kovarova J., Bajzikova M., Bezawork-Geleta A., Svec D., Endaya B. Horizontal transfer of whole mitochondria restores tumorigenic potential in mitochondrial DNA-deficient cancer cells. eLife. 2017; 6: e22187.
20. Delvaeye T., Vandenabeele P., Bultynck G., Leybaert L., Krysko D.V. Therapeutic Targeting of Connexin Channels: New Views and Challenges. Trends Mol Med. 2018; 24 (12): 1036–1053.
21. Morrison T.J., Jackson M.V., Cunningham E.K., Kissenpfennig A., McAuley D., O’Kane C. Mesenchymal Stromal Cells Modulate Macrophages in Clinically Relevant Lung Injury Models by Extracellular Vesicle

- Mitochondrial Transfer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196: 1275–1286. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0170OC>.
22. Qin Y., Jiang X., Yang Q., Zhao J., Zhou Q., Zhou Y. The Functions, Methods, and Mobility of Mitochondrial Transfer Between Cells. *Front. Oncol.* 2021; 11: 672781.
  23. Austefjord M.W., Gerdes H.H., Wang X. Tunneling nanotubes: diversity in morphology and structure. *Commun Integr Biol.* 2014; 7 (1): e27934.
  24. Vignais M.L., Caicedo A., Brondello J.M. Cell connections by tunneling nanotubes: effects of mitochondrial trafficking on target cell metabolism, homeostasis, and response to therapy. *Stem Cells Int.* 2017; 2017: 6917941.
  25. Ljubojevic N., Henderson J.M., Zurzolo C. The ways of actin: why tunneling nanotubes are unique cell protrusions. *Trends Cell Biol.* 2021; 31 (2): 130–142.
  26. Yang F., Zhang Y., Liu S., Xiao J., He Y., Shao Z. Nanotube-mediated mitochondrial tunneling rescues nucleus pulposus cells from mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Oxidative cellular longevity.* 2022; 2022: 3613319.
  27. Yang C., Endoh M., Tan D.Q., Nakamura-Ishizu A., Takihara Y., Matsumura T., Suda T. Mitochondria transfer from early stages of erythroblasts to their macrophage niche via tunnelling nanotubes. *Br. J. Haematol.* 2021; 193 (6): 1260–1274.
  28. Wang X., Gerdes H.H. Transfer of mitochondria via tunneling nanotubes rescues apoptotic PC12 cells. *Cell Death Differ.* 2015; 22 (7): 1181–1191.
  29. Abraham A., Krasnodembskaya A. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Stem Cells Transl. Med.* 2020; 9 (1): 28–38.
  30. Meng W., He C., Hao Y., Wang L., Li L., Zhu G. Prospects and challenges of extracellular vesicle-based drug delivery system: considering cell source. *Drug Deliv.* 2020; 27 (1): 585–598.
  31. Varcianna A., Myszczyńska M.A., Castelli L.M., O'Neill B., Kim Y., Talbot J. Micro-RNAs secreted through astrocyte-derived extracellular vesicles cause neuronal network degeneration in C9orf72 ALS. *EBioMedicine.* 2019; 40: 626–635.
  32. Hayakawa K., Esposito E., Wang X., Terasaki Y., Liu Y., Xing C. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature.* 2016; 535 (7613): 551–555.
  33. Nicolás-Ávila J.A., Lechuga-Vieco A.V., Esteban-Martínez L., Sánchez-Díaz M., Díaz-García E., Santiago D.J. A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart. *Cell.* 2020; 183 (1): 94–109.
  34. Hough K.P., Trevor J.L., Strenkowski J.G., Wang Y., Chacko B.K., Tousif S. Exosomal transfer of mitochondria from airway myeloid-derived regulatory cells to T cells. *Redox Biol.* 2018; 18: 54–64.
  35. Simeone P., Bologna G., Lanuti P., Pierdomenico L., Guagnano M.T., Pieragostino D. Extracellular vesicles as signaling mediators and disease biomarkers across biological barriers. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 2514.
  36. Sansone P., Savini C., Kurelac I., Chang Q., Amato L.B., Strillacci A. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114: E9066–E9075.
  37. Murray L.M.A., Krasnodembskaya A.D. Concise review: intercellular communication via organelle transfer in the biology and therapeutic applications of stem cells. *Stem Cells.* 2019; 37 (1): 14–25.
  38. Mohammadipour A., Dumbali S.P., Wenzel P.L. Mitochondrial transfer and regulators of mesenchymal stromal cell function and therapeutic efficacy. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 603292.
  39. Senos Demarco R., Jones D.L. Mitochondrial fission regulates germ cell differentiation by suppressing ROS-mediated activation of epidermal growth factor signaling in the *Drosophila* larval testis. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 19695.
  40. Alarcon-Martinez L., Villafranca-Baughman D., Quintero H., Kacerovsky J.B., Dotigny F., Murai K.K. Interpericyte tunnelling nanotubes regulate neurovascular coupling. *Nature.* 2020; 585 (7823): 91–95.
  41. Pinto G., Saenz-de-Santa-Maria I., Chastagner P., Perthame E., Delmas C., Toulas C. Patient-derived glioblastoma stem cells transfer mitochondria through tunneling nanotubes in tumor organoids. *Biochem J.* 2021; 478 (1): 21–39.
  42. Maeda A., Fadeel B. Mitochondria released by cells undergoing TNF-alpha-induced necroptosis act as danger signals. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1312.
  43. Phinney D.G., Di Giuseppe M., Njah J., Sala E., Shiva S., St Croix C.M. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs. *Nat Commun.* 2015; 6: 8472.

44. *Mahrouf-Yorgov M., Augeul L., Da Silva C.C., Jourdan M., Rigolet M., Manin S.* Mesenchymal stem cells sense mitochondria released from damaged cells as danger signals to activate their rescue properties. *Cell Death Differ.* 2017; 24 (7): 1224–1238.
45. *Sahinbegovic H., Jelinek T., Hrdinka M., Bago J.R., Turi M., Sevcikova T.* Intercellular Mitochondrial Transfer in the Tumor Microenvironment. *Cancers.* 2020; 12: 1787.
46. *Nakahira K., Hisata S., Choi A.M.* The Roles of Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns in Diseases. *Antioxid. Redox Signal.* 2015; 23: 1329–1350.
47. *Roh J.S., Sohn D.H.* Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw.* 2018; 18: e27.
48. *Lu J., Zheng X., Li F., Yu Y., Chen Z., Liu Z.* Tunneling nanotubes promote intercellular mitochondria transfer followed by increased invasiveness in bladder cancer cells. *Oncotarget.* 2017; 8: 15539–15552.
49. *Herst P.M., Dawson R.H., Berridge M.V.* Intercellular Communication in Tumor Biology: A Role for Mitochondrial Transfer. *Front. Oncol.* 2018; 8: 344.
50. *Jurj A., Zanoaga O., Braicu C., Lazar V., Tomuleasa C., Irimie A., Berindan-Neagoie I.* A Comprehensive Picture of Extracellular Vesicles and Their Contents. Molecular Transfer to Cancer Cells. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (2): 298.
51. *Burt R., Dey A., Aref S., Aguiar M., Akarca A., Bailey K.* Activated stromal cells transfer mitochondria to rescue acute lymphoblastic leukemia cells from oxidative stress. *Blood.* 2019; 134: 1415–1429.
52. *Marlein C.R., Piddock R.E., Mistry J.J., Zaitseva L., Hellmich C., Horton R.H.* CD38-Driven Mitochondrial Trafficking Promotes Bioenergetic Plasticity in Multiple Myeloma. *Cancer Res.* 2019; 79: 2285–2297.
53. *Spees J.L., Olson S.D., Whitney M.J., Prockop D.J.* Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. *Proc. Natl. Acad. SciUSA.* 2006; 103: 1283–1288.
54. *Tan A.S., Baty J., Dong L., Bezawork-Geleta A., Endaya B., Goodwin J.* Mitochondrial genome acquisition restores respiratory function and tumorigenic potential of cancer cells without mitochondrial DNA. *Cell Metab.* 2015; 21: 81–94.
55. *Michael V. Berridge, Lanfeng Dong, Jiri Neuzil.* Mitochondrial DNA in Tumor Initiation, Progression, and Metastasis: Role of Horizontal mtDNA Transfer. *Cancer Res.* 2015; 75 (16): 3203–3208.
56. *Marlein C., Zaitseva L., Piddock R., Shafat M., Collins A., Bowles K., Rushworth S.* PGC1 $\alpha$  driven mitochondrial biogenesis within the bone marrow stromal cells of the acute myeloid leukemia micro-environment is a pre-requisite for mitochondrial transfer to leukemic blasts. *Leukemia.* 2017; 32: 2073–2077.
57. *Marlein C.R., Zaitseva L., Piddock R.E., Robinson S.D., Edwards D.R., Shafat M.S.* NADPH oxidase-2 derived superoxide drives mitochondrial transfer from bone marrow stromal cells to leukemic blasts. *Blood.* 2017; 130: 1649–1660.
58. *Bajzikova M., Kovarova J., Coelho A.R., Boukalova S., Oh S., Rohlenova K.* Reactivation of dihydroorotate dehydrogenase-driven pyrimidine biosynthesis restores tumor growth of respiration-deficient cancer cells. *Cell Metab.* 2019; 29: 399–416.
59. *Ippolito L., Morandi A., Taddei M.L., Parri M., Comito G., Iscaro A.* Cancer-associated fibroblasts promote prostate cancer malignancy via metabolic rewiring and mitochondrial transfer. *Oncogene.* 2019; 38: 5339–5355.
60. *Hekmatshoar Y., Nakhle J., Galloni M., Vignais M.L.* The role of metabolism and tunneling nanotube-mediated intercellular mitochondria exchange in cancer drug resistance. *Biochem. J.* 2018; 475: 2305–2328.
61. *Court A.C., Le-Gatt A., Luz-Crawford P., Parra E., Aliaga-Tobar V., Bátiz L.F., Contreras R.A., Ortúzar M.I., Kurte M., Elizondo-Vega R.* Mitochondrial transfer from MSCs to T cells induces Treg differentiation and restricts inflammatory response. *EMBO Rep.* 2020; 21: e48052.
62. *Kit O.I., Shikhlyarova A.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Zhukova G.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Y.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Popov I.A., Voronina T.N., Bykadorova O.V., Serdyukova E.V.* Mitochondrial therapy: direct visual assessment of the possibility of preventing myocardial infarction under chronic neurogenic pain and b16 melanoma growth in the experiment. *Cardiometry.* 2022; 22: 38–49.
63. *Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Cheryarina N.D., Vereskunova A.A., Trepitaki L.K., Pogorelova Y.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Kachesova P.S., Sheiko E.A., Kotieva I.M., Gusareva M.A., Luganskaya R.G., Bosenko E.S.* Biological effects of mitochondrial therapy: preventing development of myocardial infarction and blocking metastatic aggression of B16/F10 melanoma. *Cardiometry.* 2022; 22: 50–55.

64. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Shikhlyarova A.I., Kaplieva I.V. Mitochondrial therapy: a vision of the outlooks for treatment of main twenty-first-century diseases. *Cardiometry*. 2022; 22: 18–27.
65. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Y.A., Cheryarina N.D., Vereskunova A.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Maksimova N.A., Kotieva I.M., Gusareva M.A., Pozdnyakova V.V. Mitochondrial therapy of melanoma B16/F10, pathophysiological parameters of tumor regression. *Cardiometry*. 2022; 22: 56–61.
66. Miliotis S., Nicolalde B., Ortega M., Yopez J., Caicedo A. Forms of extracellular mitochondria and their impact in health. *Mitochondrion*. 2019; 48: 16–30.
67. Stephens O.R., Grant D., Frimel M., Wanner N., Yin M., Willard B., Erzurum S.C., Asosingh K. Characterization and origins of cell-free mitochondria in healthy murine and human blood. *Mitochondrion*. 2020; 54: 102–112.
68. Dache Z.A.A., Otandault A., Tanos R., Pastor B., Meddeb R., Sanchez C., Arena G., Lasorsa L., Bennett A., Grange T. Blood contains circulating cell-free respiratory competent mitochondria. *FASEB J*. 2020; 34: 3616–3630.
69. Stier A. Human blood contains circulating cell-free mitochondria, but are they really functional? *Am. J. Physiol. Metab*. 2021; 320: e859–863.

Поступила в редакцию 03.04.2023; принята 28.06.2023.

#### Авторский коллектив

**Кит Олег Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

**Франциянц Елена Михайловна** – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Шихлярова Алла Ивановна** – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: shikhliarova.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>.

**Нескубина Ирина Валерьевна** – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: neskubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

#### Образец цитирования

Кит О.И., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Нескубина И.В. Механизмы естественного переноса митохондрий в норме и при онкопатологии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023; 3: 14–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-14-29.

## MECHANISMS OF NATURAL MITOCHONDRIAL TRANSFER IN HEALTH AND IN CANCER

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, A.I. Shikhlyarova, I.V. Neskubina

National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,  
Rostov-on-Don, Russia

*This review discusses issues related to mitochondrial dynamics. It also highlights mechanisms allowing these organelles to transcend cell boundaries and transfer between mammalian cells. Mitochondria play a key role in energy generation and cellular physiological processes. These organelles are highly dynamic; they constantly change their morphology, cellular location, and distribution in response to cellular stress.*

In recent years, the phenomenon of mitochondrial transfer has attracted significant attention and interest from biologists and medical investigators. Intercellular mitochondrial transfer occurs in a different way, including tunneling nanotubes (TNTs), extracellular vesicles (EVS), and gap junction channels (GJCs). According to research on intercellular mitochondrial transfer in physiological and pathological environments, mitochondrial transfer has great potential for maintaining body homeostasis and regulating pathological processes. Recent evidence also suggests, that cell-free mitochondria release into blood under normal and pathological conditions (stress, trauma). They were found as circulating extracellular mitochondria in blood samples from mice and humans. Multiple research groups have developed artificial mitochondrial transfer/transplantation (AMT/T) methods that transfer healthy mitochondria into damaged cells and recover cellular function. This paper reviews intercellular spontaneous mitochondrial transfer modes, mechanisms, and the latest methods of AMT/T. Furthermore, potential application value and mechanism of AMT/T in disease treatment (including malignant neoplasms) are also discussed.

**Key words:** mitochondria, malignant neoplasms, natural mitochondrial transfer, pathological mitochondrial transfer.

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

#### Author contributions

Text writing, data analysis and interpretation: Frantsiyants E.M.

Scientific editing: Kit O.I., Shikhlyarova A.I.

Technical editing, reference design: Neskubina I.V.

#### References

1. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Surikova E.I., Shikhlyarova A.I., Bandovkina V.A., Nemashkalova L.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Kachesova P.S., Kotieva I.M., Morozova M.I., Pogorelova Yu.A. Funktsional'noe sostoyanie mitokhondriy kardiomiotsitov pri zlokachestvennom protsesse na fone komorbidnoy patologii v eksperimente [Functional state of cardiomyocyte mitochondria in malignant process in comorbid pathology in experiment]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2021; 2 (3): 13–22 (in Russian).
2. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Surikova E.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A. Vliyaniye varianta razvitiya melanomy V16/F10 na sodержaniye kal'tsiya v mitokhondriyakh razlichnykh organov samok myshey [Influence of B16/F10 melanoma growth variant on calcium levels in mitochondria in various organs of female mice]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2021; 8 (1): 20–29 (in Russian).
3. Heineman B.D., Liu X., Wu G.Y. Targeted Mitochondrial Delivery to Hepatocytes: A Review. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2022; 10 (2): 321–328.
4. Porat-Shliom N., Harding O.J., Malec L., Narayan K., Weigert R. Mitochondrial Populations Exhibit Differential Dynamic Responses to Increased Energy Demand during Exocytosis In Vivo. *Science*. 2019; 11: 440–449.
5. Roy S., Kim D., Sankaramoorthy A. Mitochondrial structural changes in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J. Clin. Med*. 2019; 8 (9): 1363.
6. Su B.K., Lee S.A., Pak K., Su Wu, Kim S.J., Woo Wu. Disbindin, associated with schizophrenia, modulates mitochondrial axonal movement in collaboration with p150 glued. *Molbrain*. 2021; 14 (1): 14.
7. Valenti D., Vacca R.A., Moro L., Atlante A. Mitochondria Can Cross Cell Boundaries: An Overview of the Biological Relevance, Pathophysiological Implications and Therapeutic Perspectives of Intercellular Mitochondrial Transfer. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22 (15): 8312.
8. Singh B., Modica-Napolitano J.S., Singh K.K. Defining the momiome: Promiscuous information transfer by mobile mitochondria and the mitochondrial genome. *Semin. Cancer Biol*. 2017; 47: 1–17.
9. Shanmughapriya S., Langford D., Natarajaseenivasan K. Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. *Ageing Res. Rev*. 2020; 62: 101128.
10. Liu Z., Sun Y., Qi Z., Cao L., Ding S. Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. *Cell & bioscience*. 2022; 12 (1): 66.
11. Liu D., Gao Y., Liu J., Huang Y., Yin J., Feng Y. Intercellular mitochondrial transfer as a means of tissue revitalization. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2021; 6: 1–18.

12. Zampieri L.X., Silva-Almeida C., Rondeau J.D., Sonveaux P. Mitochondrial Transfer in Cancer: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (6): 3245.
13. Torralba D., Baixauli F., Sánchez-Madrid F. Mitochondria know no boundaries: Mechanisms and functions of intercellular mitochondrial transfer. *Front Cell Dev Biol.* 2016; 4: 107.
14. Paliwal S., Chaudhuri R., Agrawal A., Mohanty S. Regenerative abilities of mesenchymal stem cells through mitochondrial transfer. *J Biomed Sci.* 2018; 25 (1): 31.
15. Li H., Wang C., He T., Zhao T., Chen Y.Y., Shen Y.L. Mitochondrial transfer from bone marrow mesenchymal stem cells to motor neurons in spinal cord injury rats via gap junction. *Theranostics.* 2019; 9 (7): 2017–2035.
16. Gollihue J.L., Patel S.P., Mashburn C., Eldahan K.C., Sullivan P.G., Rabchevsky A.G. Optimization of mitochondrial isolation techniques for intraspinal transplantation procedures. *J. Neurosci. Methods.* 2017; 287: 1–12.
17. Chang J.C., Hoel F., Liu K.H., Wei Y.H., Cheng F.C., Kuo S.J. Peptide-mediated delivery of donor mitochondria improves mitochondrial function and cell viability in human cybrid cells with the MELAS A3243G mutation. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 10710.
18. Liu X., Khouri-Farah N., Wu C.H., Wu G.Y. Targeted delivery of mitochondria to the liver in rats. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 35 (12): 2241–2247.
19. Dong L.-F., Kovarova J., Bajzikova M., Bezawork-Geleta A., Svec D., Endaya B. Horizontal transfer of whole mitochondria restores tumorigenic potential in mitochondrial DNA-deficient cancer cells. *eLife.* 2017; 6: e22187.
20. Delvaeye T., Vandenabeele P., Bultynck G., Leybaert L., Krysko D.V. Therapeutic Targeting of Connexin Channels: New Views and Challenges. *Trends Mol Med.* 2018; 24 (12): 1036–1053.
21. Morrison T.J., Jackson M.V., Cunningham E.K., Kissenpfennig A., McAuley D., O’Kane C. Mesenchymal Stromal Cells Modulate Macrophages in Clinically Relevant Lung Injury Models by Extracellular Vesicle Mitochondrial Transfer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196: 1275–1286. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0170OC>.
22. Qin Y., Jiang X., Yang Q., Zhao J., Zhou Q., Zhou Y. The Functions, Methods, and Mobility of Mitochondrial Transfer Between Cells. *Front. Oncol.* 2021; 11: 672781.
23. Austefjord M.W., Gerdes H.H., Wang X. Tunneling nanotubes: diversity in morphology and structure. *Commun Integr Biol.* 2014; 7 (1): e27934.
24. Vignais M.L., Caicedo A., Brondello J.M. Cell connections by tunneling nanotubes: effects of mitochondrial trafficking on target cell metabolism, homeostasis, and response to therapy. *Stem Cells Int.* 2017; 2017: 6917941.
25. Ljubojevic N., Henderson J.M., Zurzolo C. The ways of actin: why tunneling nanotubes are unique cell protrusions. *Trends Cell Biol.* 2021; 31 (2): 130–142.
26. Yang F., Zhang Y., Liu S., Xiao J., He Y., Shao Z. Nanotube-mediated mitochondrial tunneling rescues nucleus pulposus cells from mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Oxidative cellular longevity.* 2022; 2022: 3613319.
27. Yang C., Endoh M., Tan D.Q., Nakamura-Ishizu A., Takihara Y., Matsumura T., Suda T. Mitochondria transfer from early stages of erythroblasts to their macrophage niche via tunnelling nanotubes. *Br. J. Haematol.* 2021; 193 (6): 1260–1274.
28. Wang X., Gerdes H.H. Transfer of mitochondria via tunneling nanotubes rescues apoptotic PC12 cells. *Cell Death Differ.* 2015; 22 (7): 1181–1191.
29. Abraham A., Krasnodembskaya A. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Stem Cells Transl. Med.* 2020; 9 (1): 28–38.
30. Meng W., He C., Hao Y., Wang L., Li L., Zhu G. Prospects and challenges of extracellular vesicle-based drug delivery system: considering cell source. *Drug Deliv.* 2020; 27 (1): 585–598.
31. Varcianna A., Myszczyńska M.A., Castelli L.M., O’Neill B., Kim Y., Talbot J. Micro-RNAs secreted through astrocyte-derived extracellular vesicles cause neuronal network degeneration in C9orf72 ALS. *EBioMedicine.* 2019; 40: 626–635.
32. Hayakawa K., Esposito E., Wang X., Terasaki Y., Liu Y., Xing C. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature.* 2016; 535 (7613): 551–555.

33. Nicolás-Ávila J.A., Lechuga-Vieco A.V., Esteban-Martínez L., Sánchez-Díaz M., Díaz-García E., Santiago D.J. A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart. *Cell*. 2020; 183 (1): 94–109.
34. Hough K.P., Trevor J.L., Strenkowski J.G., Wang Y., Chacko B.K., Tousif S. Exosomal transfer of mitochondria from airway myeloid-derived regulatory cells to T cells. *Redox Biol*. 2018; 18: 54–64.
35. Simeone P., Bologna G., Lanuti P., Pierdomenico L., Guagnano M.T., Pieragostino D. Extracellular vesicles as signaling mediators and disease biomarkers across biological barriers. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21: 2514.
36. Sansone P., Savini C., Kurelac I., Chang Q., Amato L.B., Strillacci A. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 114: E9066–E9075.
37. Murray L.M.A., Krasnodembskaya A.D. Concise review: intercellular communication via organelle transfer in the biology and therapeutic applications of stem cells. *Stem Cells*. 2019; 37 (1): 14–25.
38. Mohammadalipour A., Dumbali S.P., Wenzel P.L. Mitochondrial transfer and regulators of mesenchymal stromal cell function and therapeutic efficacy. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 603292.
39. Senos Demarco R., Jones D.L. Mitochondrial fission regulates germ cell differentiation by suppressing ROS-mediated activation of epidermal growth factor signaling in the Drosophila larval testis. *Sci. Rep*. 2019; 9 (1): 19695.
40. Alarcon-Martinez L., Villafranca-Baughman D., Quintero H., Kacerovsky J.B., Dotigny F., Murai K.K. Interpericyte tunnelling nanotubes regulate neurovascular coupling. *Nature*. 2020; 585 (7823): 91–95.
41. Pinto G., Saenz-de-Santa-Maria I., Chastagner P., Perthame E., Delmas C., Toulas C. Patient-derived glioblastoma stem cells transfer mitochondria through tunneling nanotubes in tumor organoids. *Biochem J*. 2021; 478 (1): 21–39.
42. Maeda A., Fadeel B. Mitochondria released by cells undergoing TNF-alpha-induced necroptosis act as danger signals. *Cell Death Dis*. 2014; 5: e1312.
43. Phinney D.G., Di Giuseppe M., Njah J., Sala E., Shiva S., St Croix C.M. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs. *Nat Commun*. 2015; 6: 8472.
44. Mahrouf-Yorgov M., Augeul L., Da Silva C.C., Jourdan M., Rigolet M., Manin S. Mesenchymal stem cells sense mitochondria released from damaged cells as danger signals to activate their rescue properties. *Cell Death Differ*. 2017; 24 (7): 1224–1238.
45. Sahinbegovic H., Jelinek T., Hrdinka M., Bago J.R., Turi M., Sevcikova T. Intercellular Mitochondrial Transfer in the Tumor Microenvironment. *Cancers*. 2020; 12: 1787.
46. Nakahira K., Hisata S., Choi A.M. The Roles of Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns in Diseases. *Antioxid. Redox Signal*. 2015; 23: 1329–1350.
47. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw*. 2018; 18: e27.
48. Lu J., Zheng X., Li F., Yu Y., Chen Z., Liu Z. Tunneling nanotubes promote intercellular mitochondria transfer followed by increased invasiveness in bladder cancer cells. *Oncotarget*. 2017; 8: 15539–15552.
49. Herst P.M., Dawson R.H., Berridge M.V. Intercellular Communication in Tumor Biology: A Role for Mitochondrial Transfer. *Front. Oncol*. 2018; 8: 344.
50. Jurj A., Zanoaga O., Braicu C., Lazar V., Tomuleasa C., Irimie A., Berindan-Neagoe I. A Comprehensive Picture of Extracellular Vesicles and Their Contents. Molecular Transfer to Cancer Cells. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (2): 298.
51. Burt R., Dey A., Aref S., Aguiar M., Akarca A., Bailey K. Activated stromal cells transfer mitochondria to rescue acute lymphoblastic leukemia cells from oxidative stress. *Blood*. 2019; 134: 1415–1429.
52. Marlein C.R., Piddock R.E., Mistry J.J., Zaitseva L., Hellmich C., Horton R.H. CD38-Driven Mitochondrial Trafficking Promotes Bioenergetic Plasticity in Multiple Myeloma. *Cancer Res*. 2019; 79: 2285–2297.
53. Spees J.L., Olson S.D., Whitney M.J., Prockop D.J. Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. *Proc. Natl. Acad. SciUSA*. 2006; 103: 1283–1288.
54. Tan A.S., Baty J., Dong L., Bezawork-Geleta A., Endaya B., Goodwin J. Mitochondrial genome acquisition restores respiratory function and tumorigenic potential of cancer cells without mitochondrial DNA. *Cell Metab*. 2015; 21: 81–94.
55. Michael V. Berridge, Lanfeng Dong, Jiri Neuzil. Mitochondrial DNA in Tumor Initiation, Progression, and Metastasis: Role of Horizontal mtDNA Transfer. *Cancer Res*. 2015; 75 (16): 3203–3208.

56. Marlein C., Zaitseva L., Piddock R., Shafat M., Collins A., Bowles K., Rushworth S. PGC1 $\alpha$  driven mitochondrial biogenesis within the bone marrow stromal cells of the acute myeloid leukemia micro-environment is a pre-requisite for mitochondrial transfer to leukemic blasts. *Leukemia*. 2017; 32: 2073–2077.
57. Marlein C.R., Zaitseva L., Piddock R.E., Robinson S.D., Edwards D.R., Shafat M.S. NADPH oxidase-2 derived superoxide drives mitochondrial transfer from bone marrow stromal cells to leukemic blasts. *Blood*. 2017; 130: 1649–1660.
58. Bajzikova M., Kovarova J., Coelho A.R., Boukalova S., Oh S., Rohlenova K. Reactivation of dihydroorotate dehydrogenase-driven pyrimidine biosynthesis restores tumor growth of respiration-deficient cancer cells. *Cell Metab*. 2019; 29: 399–416.
59. Ippolito L., Morandi A., Taddei M.L., Parri M., Comito G., Iscaro A. Cancer-associated fibroblasts promote prostate cancer malignancy via metabolic rewiring and mitochondrial transfer. *Oncogene*. 2019; 38: 5339–5355.
60. Hekmatshoar Y., Nakhle J., Galloni M., Vignais M.L. The role of metabolism and tunneling nanotube-mediated intercellular mitochondria exchange in cancer drug resistance. *Biochem. J*. 2018; 475: 2305–2328.
61. Court A.C., Le-Gatt A., Luz-Crawford P., Parra E., Aliaga-Tobar V., Bátiz L.F., Contreras R.A., Ortúzar M.I., Kurte M., Elizondo-Vega R. Mitochondrial transfer from MSCs to T cells induces Treg differentiation and restricts inflammatory response. *EMBO Rep*. 2020; 21: e48052.
62. Kit O.I., Shikhlyarova A.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Zhukova G.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Y.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Popov I.A., Voronina T.N., Bykadorova O.V., Serdyukova E.V. Mitochondrial therapy: direct visual assessment of the possibility of preventing myocardial infarction under chronic neurogenic pain and b16 melanoma growth in the experiment. *Cardiometry*. 2022; 22: 38–49.
63. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Cheryarina N.D., Vereskunova A.A., Trepitaki L.K., Pogorelova Y.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Kachesova P.S., Sheiko E.A., Kotieva I.M., Gusareva M.A., Luganskaya R.G., Bosenko E.S. Biological effects of mitochondrial therapy: preventing development of myocardial infarction and blocking metastatic aggression of B16/F10 melanoma. *Cardiometry*. 2022; 22: 50–55.
64. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Shikhlyarova A.I., Kaplieva I.V. Mitochondrial therapy: a vision of the outlooks for treatment of main twenty-first-century diseases. *Cardiometry*. 2022; 22: 18–27.
65. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Y.A., Cheryarina N.D., Vereskunova A.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Maksimova N.A., Kotieva I.M., Gusareva M.A., Pozdnyakova V.V. Mitochondrial therapy of melanoma B16/F10, pathophysiological parameters of tumor regression. *Cardiometry*. 2022; 22: 56–61.
66. Miliotis S., Nicolalde B., Ortega M., Yopez J., Caicedo A. Forms of extracellular mitochondria and their impact in health. *Mitochondrion*. 2019; 48: 16–30.
67. Stephens O.R., Grant D., Frimel M., Wanner N., Yin M., Willard B., Erzurum S.C., Asosingh K. Characterization and origins of cell-free mitochondria in healthy murine and human blood. *Mitochondrion*. 2020; 54: 102–112.
68. Dache Z.A.A., Otandault A., Tanos R., Pastor B., Meddeb R., Sanchez C., Arena G., Lasorsa L., Bennett A., Grange T. Blood contains circulating cell-free respiratory competent mitochondria. *FASEB J*. 2020; 34: 3616–3630.
69. Stier A. Human blood contains circulating cell-free mitochondria, but are they really functional? *Am. J. Physiol. Metab*. 2021; 320: e859–863.

Received April 03, 2023; accepted June 28, 2023.

#### Information about the authors

**Kit Oleg Ivanovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director General, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

**Frantsiyants Elena Mikhaylovna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Shikhlyarova Alla Ivanovna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: shikhlyarova.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>.

**Neskubina Irina Valer'evna**, Candidate of Sciences (Biology), National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: nes kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

#### For citation

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V. Mekhanizmy estestvennogo perenosa mitokhondriy v norme i pri onkopatologii [Mechanisms of natural mitochondrial transfer in health and in cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 3: 14–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-14-29 (in Russian).

УДК 612.821

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-30-48

## ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В СПОРТИВНОЙ ПРАКТИКЕ

Н.В. Балиоз<sup>1</sup>, Е.Е. Архипова<sup>2</sup>, Н.В. Мозолева<sup>2</sup>, С.Г. Кривошеков<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины»,

г. Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет экономики и управления»,

г. Новосибирск, Россия

*Во всем мире существует повышенный интерес спортивных специалистов к привлечению новых технологий в тренировочный процесс для совершенствования спортивного мастерства. По литературным данным, важное место при оценке функционального состояния спортсменов занимают ЭЭГ-маркеры динамики когнитивных функций, сенсомоторной интеграции и психологической устойчивости. Показано, что у представителей спортивной элиты, помимо высокого уровня физической подготовки, развиваются специфические для определенного вида спорта когнитивные навыки, а также высокая сенсомоторная интеграция, улучшение внимания, восприятия, скорости обработки информации и другие характеристики, нацеленные на обеспечение высокой работоспособности спортсмена. В обзоре представлен систематический анализ публикаций, посвященных изучению взаимосвязи физической активности и функционального состояния ЦНС. Установлено, что при исследовании влияния физических нагрузок с высокой и низкой интенсивностью в качестве нейрофизиологических маркеров состояния когнитивных функций хорошо зарекомендовали себя показатели мощности и частоты альфа-ритма ЭЭГ.*

*При анализе использовались базы данных Medline, Web of Science, Scopus, Pubmed, Cochrane, Embase, Google Scholar, eLIBRARY.*

**Ключевые слова:** физическая активность, когнитивные функции, спортивные результаты, электроэнцефалография, альфа-ритм.

**Введение.** Многочисленные литературные источники свидетельствуют, что физические упражнения вызывают функциональные изменения центральной нервной системы (ЦНС), оказывают влияние на когнитивные функции, физическое и психическое здоровье [1–3]. Нейрофизиологические исследования показывают, что адаптация к физическим нагрузкам сопровождается образованием новых нейронных связей за счет пластичности мозга, что обеспечивает рост функциональных резервов спортсменов [4]. На сегодняшний день очевидно, что элитные спортсмены, помимо развития моторных навыков, демонстрируют высокую сенсомоторную интеграцию, сопряженность работы кардиореспираторной системы, высокие мотивационные и волевые качества, определяющие эталон спортивной формы [5–8]. Сведения о работе мозга в различных спортивных ситуациях,

а также его изменениях в течение индивидуальной жизни [9, 10] позволили раскрыть вклад когнитивных функций в повышение спортивных результатов [11–13]. Использование новых методических подходов на базе электроэнцефалографии [14], функциональной магнитно-резонансной томографии [15, 16], позитронно-эмиссионной томографии [17], однофотонной эмиссионной томографии [18] значительно расширило понимание динамики когнитивных процессов в контексте физической активности и спорта. Одним из наиболее популярных и доступных методов оценки кортикальной активности мозга остается электроэнцефалография (ЭЭГ).

**Цель обзора.** Обобщение результатов исследований взаимосвязи функционального состояния ЦНС и электрокортикальной активности головного мозга при интенсивных физических нагрузках.

**Физическая активность и функциональное состояние ЦНС.** Показано, что высокая эффективность работы нейронных сетей у элитных спортсменов обусловлена выполнением и закреплением составных моторных навыков в результате ежедневных физических тренировок [19, 20]. Связь между физической нагрузкой и адаптивными изменениями в структурах мозга подтверждается обнаруженными изменениями синаптической пластичности в нейронных сетях после физической нагрузки и индукцией нейрогенеза в гиппокампе сигнальными молекулами (нейротрофический фактор головного мозга, инсулиноподобный фактор роста-1) [21–23]. Примером влияния физических упражнений на мозг является анксиолитическое состояние, которое описывается бегунами на длинные дистанции [24]. Изучение биохимических механизмов, лежащих в основе этого явления, указывает на увеличение содержания эндоканнабиноидов в плазме, которые связываются с каннабиноидными рецепторами в головном мозге [25, 26].

Также в литературе накоплено достаточно много фактов, демонстрирующих взаимосвязи между когнитивными показателями и результатами спортсменов игровых видов спорта на соревнованиях [27–29]. Авторы полагают, что полученные результаты могут быть актуальны для отбора спортсменов в тех видах спорта, которые требуют постоянного внимания, управления множеством переменных или адаптации к меняющимся ситуациям. В частности, отмечено, что креативность, проявляемая игроками в футбол и баскетбол, обусловлена усилением внимания [28, 29]. Qiu et al. отметили, что элитные спортсмены, как правило, демонстрируют лучшие показатели в скорости когнитивной обработки при выполнении заданий на внимание [30], а Yarrow et al. показали, что пластичность мозга является предиктором успешного поведения игрока на игровом поле [4]. Развитие этой концепции позволило установить, что для выполнения быстрых перемещений в таких видах спорта, как футбол, баскетбол, хоккей и др., требуется гибкая адаптация поведения, которая включает такие сложные когнитивные функции, как восприятие, дискриминация стимула, при-

нятие решений, усиление выборочного внимания [31–33]. Установлено, что быстрая перенастройка от общего до выборочного внимания требуется для быстрой коррекции поведения в пространстве, основу которой составляет многомодальная интеграция, влияющая на эффективность работы нейронной сети [34–36]. Кроме того, показано, что адаптация к физическим упражнениям сопровождается улучшением функции эпизодической памяти [37].

В свете вышесказанного возникает задача выбора методов контроля работы мозга при адаптации к спортивным нагрузкам. Одним из доступных и надежных методов, позволяющих адекватно оценивать функциональное состояние ЦНС, является ЭЭГ, которая обеспечивает измерение нейронной активности в режиме реального времени [38]. Несмотря на сложности записи ЭЭГ-активности во время физических тренировок из-за значительного влияния артефактов движения в решении этой проблемы отмечены определенные успехи за счет модификации метода, чем объясняется популярность его использования [39].

**Оценка альфа-ритма как специфического ЭЭГ-маркера при занятиях разными видами спорта.** Активность мозга отражается пятью биомаркерами ЭЭГ, определяемыми их частотными диапазонами: дельта-диапазон (<4 Гц), тета-диапазон (4–8 Гц), альфа-диапазон (8–13 Гц), бета-диапазон (13–30 Гц) и гамма-диапазон (30–70 Гц). Эти полосы ЭЭГ характеризуют отдельные нейронные ансамбли, связанные с различными типами функционального состояния (физическая активность, сон, расслабление и др.). Многочисленные исследования показали, что анализ частотных диапазонов ЭЭГ хорошо подходит для отслеживания сенсорных, когнитивных и моторных процессов, присущих спортивному поведению, а также для изучения нейронных механизмов, важных для спортивных результатов [40, 41]. В частности, результаты, касающиеся особенностей ЭЭГ у спортсменов, показали важную роль изменений спектральной мощности во всех частотных диапазонах [42, 43]. Кроме того, контроль частотных диапазонов ЭЭГ используется для коррекции физиологических функций и поведения с помощью БОС-

тренировок в спортивной практике, которые облегчают управление определенными паттернами коркового возбуждения, обеспечивая улучшение поведенческих функций [44–46].

Наиболее привлекательным для исследователей оказался альфа-ритм, который является доминирующей частотой в ЭЭГ у взрослых. На электроэнцефалограмме альфа-ритм четко прослеживается как набор веретенообразных колебаний в текущих мозговых волнах, и его легко отличить от других ритмов [47]. Известно, что амплитуда колебаний альфа-диапазона достигает своего пика в состоянии покоя с закрытыми глазами, в первую очередь из-за выключения сенсорного воздействия. Подавление амплитуды колебаний альфа-диапазона происходит в ответ на открывание глаз (реакция десинхронизации). Анализ альфа-активности включает отслеживание изменений амплитуды, частоты или фазы альфа-колебаний в пределах индивидуально определенного альфа-диапазона [48]. Множество исследований подтверждают мнение, что альфа-ритм играет активную роль в когнитивной обработке [49–51]. В частности, предполагается, что альфа-колебания отражают механизм функционального торможения, регулирующий включение и выключение сенсорных областей в зависимости от требований задачи [52, 53]. Отдельные поддиапазоны альфа-ритма (низкочастотный и высокочастотный) отражают когнитивные функции, такие как производительность памяти [54], процессы глобального возбуждения и внимания [55, 56], развитие сенсомоторных навыков или семантической информации [57, 58], поддержание рабочей памяти [59, 60], волевое торможение двигательных программ [61] и моторное обучение [62, 63].

С учетом вышесказанного становится понятным особый интерес исследователей к изучению динамики ЭЭГ у спортсменов *ациклических* видов спорта, для которых такие качества, как быстрота, скорость и точность реагирования на поведение соперника, являются залогом успеха. Показано, что у этих спортсменов характер представленности альфа-ритма является маркером причастности к определенному виду спортивной деятельности и зависит

от уровня профессионального мастерства [64]. Установлено, у спортсменов ациклических видов спорта во время интенсивных двигательных актов наблюдается снижение мощности альфа- и бета-ритмов в левом полушарии на фоне увеличения мощности тета-ритма в лобных областях коры обоих полушарий. Успешность реализации моторного действия сопровождается усилением мощности сенсомоторного ритма преимущественно в лобных, центральных и теменных областях коры. Сила мышечного сокращения у спортсменов ациклических видов спорта коррелирует с усилением мощности высокочастотных составляющих ЭЭГ практически по всей поверхности коры. Состояние утомления у спортсменов ациклических видов спорта характеризуется преимущественным снижением активности лобных зон коры. Исследования ЭЭГ профессиональных спортсменов, занимающихся карате, показали, что изменения альфа-сигнала в определенных отведениях связаны с когнитивно-моторными показателями, в частности альфа-сигнал отражает изменения, связанные с тренировкой и приобретением опыта. Так, у элитных спортсменов-каратистов по сравнению со спортсменами-любителями и неспортсменами отмечены высокие значения низкочастотных (8–10,5 Гц) альфа-ритмов в теменной и затылочной областях [65]. Кроме того, у спортсменов-каратистов по сравнению с лицами, не занимающимися спортом, наблюдается ослабление десинхронизации низкочастотного альфа-ритма в правой затылочной, лобных и центральных зонах коры и снижение десинхронизации высокочастотного альфа-ритма в лобных и центральных областях коры. По мнению авторов, факт низкой реактивности коры у этих спортсменов можно объяснить высоким уровнем переработки информации в состоянии покоя [65].

Тренировки, нацеленные на изменение характеристик альфа-ритма (мощности, частоты), применяются в методах с использованием биологической обратной связи (БОС) для улучшения когнитивных функций и формирования оптимального функционального состояния нервной системы [66, 67], что важно при подготовке спортсменов высокого

класса. Во время применения БОС-тренинга частотный анализ ЭЭГ используется для получения графической или иллюстративной информации о мощности определенных диапазонов ЭЭГ, которую непрерывно получает испытуемый спортсмен. Опираясь на эту информацию, человек учится сознательно изменять физиологическую функцию в нужном направлении [68]. БОС-тренинги получили широкое распространение в различных видах спорта высших достижений [69]. В частности, показано удачное использование БОС-тренинга для достижения высоких результатов в таких видах спорта, как стрельба из пневматической винтовки и лука [70, 71]. Авторы полагают, что использование ЭЭГ в качестве сигнала для БОС приводит к наиболее благоприятному взаимодействию различных структур головного мозга, необходимому для достижения высоких результатов. В частности, это достигается подавлением «шума» от ненужной в данный момент активности других структур мозга и сдвигом частоты доминирующего ритма в более высокочастотную зону [56, 72]. Несмотря на то что на данный момент использование БОС-тренинга как метода повышения спортивных результатов не получило широкого распространения, наблюдается прогресс в оценке нейронных коррелятов вовлеченности в спортивную деятельность определенной направленности.

Контроль за характеристиками альфа-ритма ЭЭГ позволил получить сведения о вариабельности этого показателя у представителей разных видов спорта. У лиц, занимающихся спортивными танцами, отмечаются более высокие показатели амплитуды альфа-ритма по сравнению с контролем и теннисистами. Выявленные отличия, по мнению авторов, зависят от уровня пластичности ЦНС [73]. Также показано, что у профессиональных спортсменов, занимающихся спортивной гимнастикой и карате, выраженность альфа-ритма в теменных и затылочных областях коры ниже, чем у лиц, не занимающихся спортом и спортсменов-любителей. В этих же группах спортсменов отмечена низкая реактивность альфа-ритма при открывании глаз (реакция десинхронизации) в центральных и

лобных областях коры. Установленные различия, по мнению авторов, обусловлены спецификой вида спорта и уровнем профессиональной спортивной подготовки [69].

Отдельные авторы используют контроль за характеристиками альфа-ритма ЭЭГ для диагностики функционального состояния. В частности, отмечено, что повышение мощности ритмов альфа-1 и альфа-2 в теменных зонах коры головного мозга связано с физическим утомлением и отражает снижение уровня активации в сенсомоторной коре [74]. В то же время есть точка зрения, что смещение активности альфа-ритма от затылочных областей к центральной и теменной областям коры у единоборцев может служить не только показателем состояния утомления, но и маркером сотрясения головного мозга и рассматриваться как критерий допуска к тренировочной деятельности [75].

Сравнение ЭЭГ спортсменов *циклических и ациклических видов* спорта показало значимые отличия в показателях спектральной мощности основных ритмов в 16 отведениях [76]. У спортсменов с аэробной направленностью физических нагрузок (циклические виды: бег на лыжах, легкоатлетический бег, плавание, езда на велосипеде, гребля, бег на коньках и т.д.) выявлена более отчетливая взаимосвязь активной работы кардиореспираторной системы с активизацией когнитивных процессов и внимания, чего не наблюдалось у спортсменов ациклических видов [77]. Сравнение спектральной мощности ЭЭГ (отведение Pz, три частотных диапазона: тета, альфа, бета) у представителей разных циклических видов показало, что как в покое, так и в гипоксическом тесте десинхронизация альфа-ритма, глубина которой свидетельствует об уровне активации мозга, у пловцов выше, чем у лыжников [78]. По мнению авторов, этот процесс обеспечивается активацией ретикулярной и лимбической систем, а более выраженная реакция десинхронизации ЭЭГ у пловцов свидетельствует о повышенной чувствительности и хемореактивности ретикулярной и лимбической систем у них по сравнению с лыжниками. Вместе с тем следует признать, что обнаруженные различия между лыжниками и плов-

цами могут быть не только следствием специфики физической нагрузки, но и разными фенотипическими адаптивными приспособлениями к особенностям паттерна дыхания, положению тела и разной степени выраженности гипоксической нагрузке в тренировочном процессе у спортсменов этих видов спорта.

Таким образом, в литературе собраны доказательства информативности энцефалографических маркеров для оценки функционального состояния, когнитивных функций и уровня профессионального спортивного мастерства. Вместе с тем создается впечатление, что в ряде случаев этих маркеров недостаточно для получения надежной информации о состоянии функций у отдельного спортсмена. Обращает на себя внимание тот факт, что оценка динамики ритмов ЭЭГ в основном использовалась для диагностики функционального состояния ЦНС и когнитивных функций у спортсменов ациклических видов спорта, что вполне объяснимо, учитывая важную роль сенсомоторной интеграции в таких видах спорта. В связи с этим в следующих разделах настоящего обзора обсуждаются литературные сведения о методических подходах к ЭЭГ-диагностике, нацеленных на индивидуальные характеристики функциональных состояний.

**Взаимосвязь индивидуальной частоты альфа-активности (IAPF) с эффективностью внимания в спорте.** IAPF (Individual alpha peak frequency) – это дискретная частота с наибольшим значением мощности в диапазоне альфа-колебаний (7,5–12,5 Гц) [55]. Индивидуальную частоту альфа-активности, являющуюся важным интегральным показателем альфа-ритма, считают маркером состояния возбуждения и внимания человека [79], а межличностные различия в частоте альфа-пиков связывают с эффективностью рабочей памяти [55]. Большое исследование, проведенное Grandy et al., показало, что IAPF хотя и является достаточно стабильным нейрофизиологическим показателем, но меняется с возрастом: увеличивается от детского до зрелого возраста, а затем снижается при достижении пожилого возраста [80]. Показано, что межличностная изменчивость альфа-частоты в значительной степени объясняется

генетическими факторами [81], в частности исследования близнецов показывают оценки наследуемости около 80 % [82]. Установлено, что индивидуальные значения IAPF положительно связаны со скоростью обработки информации [83] и выполнением когнитивных задач [55]. Так, люди с более высоким IAPF по сравнению с обладателями низких значений демонстрируют более короткое время реакции, лучшие показатели рабочей памяти [80] и производительности памяти [84].

Факт того, что IAPF является стабильным индивидуальным маркером нейрофизиологических признаков, позволил использовать данный показатель для индивидуальных прогнозов в различных видах спорта. На сегодняшний день представлен ряд исследований, в которых изучалась взаимосвязь между физической активностью и IAPF. Использование этого маркера позволило проводить наблюдения и делать индивидуальные прогнозы, касающиеся влияния физических упражнений на ЦНС у пожилых людей – улучшение внимания, памяти и исполнительных функций [85–87]. С использованием IAPF было показано, что регулярные физические упражнения от умеренной до высокой интенсивности защищают от возрастных нарушений когнитивных функций и обеспечивают адекватное функционирование человека в дальнейшей жизни [88]. В частности, установлено, что физическая активность улучшает когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера [89, 90].

В исследовании с участием групп молодых и зрелых людей показано, что IAPF коррелирует с такими переменными когнитивной эффективности, как скорость реакции на конфликт [91] и предвосхищение [92]. Отмечено существование связи между IAPF и индивидуальной памятью, в связи с чем считается, что IAPF может быть показателем способности к запоминанию и обучению [79]. Так, исследование, проведенное Bornkessel et al., показало, что индивидуумы с низкими значениями IAPF (8,5–9,7 Гц) испытывают более высокую нагрузку при обработке текстовой информации, чем люди с более высокими значениями IAPF (10–11,6 Гц) [93]. Аналогичным образом исследование Rathee et al. продемонстриро-

вало, что IAPF может служить маркером межличностных различий в лингвистических тестах [94]. Существуют наблюдения, говорящие о том, что существенные сдвиги индивидуальных значений показателя IAPF обнаруживаются только при больших физических усилиях, связанных с сердечно-сосудистыми и метаболическими процессами [95]. Исследование, проведенное Hülsdünker et al., показало положительный сдвиг в IAPF при выполнении задачи поддержания балансировки, отражая «увеличение инвестиций в кортикальные ресурсы» [96]. Кроме того, есть единичные работы, указывающие на непосредственное влияние физических упражнений на IAPF. В частности, обнаружено, что IAPF увеличивается после выполнения упражнений высокой интенсивности [97] и сохраняется около 30 мин после прекращения изнурительных упражнений [98], тогда как физические упражнения умеренной интенсивности не влияют на IAPF.

Поскольку IAPF увеличивается во время выполнения когнитивных и сенсомоторных задач, а также в ответ на интенсивные физические упражнения, высказано предположение, что этот факт может отражать активацию различных групп нейронов [99, 100]. Однако неясно, почему значения IAPF устойчивы к изменениям в одних парадигмах и неустойчивы в других.

Взаимосвязь между IAPF и эффективностью внимания в спортивных играх вызывает отдельный интерес. Для успеха спортсмена в таких играх, как футбол, баскетбол или хоккей, необходима быстрая обработка зрительно-тактической информации: наблюдение за мячом (шайбой), траекториями движения других участников игры, контроль собственного перемещения на поле. На основе этого анализа в коре мозга выбирается оптимальное двигательное действие, которое способствует наступательному или оборонительному преимуществу. Это многокомпонентный процесс, включающий разделенное внимание, принятие решений и двигательное поведение [101, 102]. Так, в работе Zhang et al. для оценки эффективности внимания использовалась задача отслеживания множества объектов (ОМО) у

элитных игроков-хоккеистов и игроков среднего уровня. Установлено, что элитные игроки имели более высокие значения IAPF и демонстрировали более точные показатели ОМО, чем игроки среднего уровня. В связи с этим авторы полагают, что базовые значения IAPF могут быть полезны для прогнозирования индивидуальных ресурсов эффективности внимания у спортсменов игровых видов [101]. В литературе есть только одно исследование с участием игроков в настольный теннис и бадминтон, результаты которого показали, что визуальное восприятие и скорость зрительно-моторной реакции не зависят от индивидуальной альфа-частоты [103].

Таким образом, изучение взаимосвязи физической нагрузки различной интенсивности и динамики IAPF позволяет рассматривать данный показатель как нейрофизиологический маркер состояния возбуждения и внимания индивида, а также как маркер скорости обработки перцептивной и когнитивной информации.

**Заключение.** Анализ литературных источников показывает рост числа публикаций, в которых обнаруживаются доказательства благоприятного влияния умеренных физических упражнений на когнитивные функции и взаимосвязь нейрофизиологических механизмов с эффективностью мышечной деятельности. Спортсмены представляют удобную модель для исследования корреляций между функцией ЦНС и интенсивностью / продолжительностью спортивной деятельности. Множество когнитивных навыков, таких как внимание, сенсомоторная интеграция, психологическая устойчивость и выносливость, влияют на успешность спортивных выступлений и демонстрируют зависимость от конкретного вида спорта. Установлено, что роль когнитивных функций возрастает в ациклических видах спорта, требующих постоянного внимания, управления и обработки множества переменных сигналов, быстрой адаптации поведенческих реакций к меняющимся ситуациям. Многочисленные работы с контролем ЭЭГ-сигналов показывают, что перспективным показателем для объяснения взаимосвязи физических упражнений и работы мозга является

альфа-ритм. Индивидуальная частота и мощность альфа-пика служат информативными нейрофизиологическими маркерами, которые тесно связаны с функциональным состоянием ЦНС и базовыми когнитивными функциями. Специфика этой связи и механизмы ее форми-

рования нуждаются в дальнейшем изучении, поскольку открывают новые подходы к улучшению спортивных результатов. Можно полагать, что оценка индивидуальной частоты альфа-активности перспективна для отбора элитных спортсменов.

*Работа выполнена за счёт федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № 122042600140-6).*

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

### Вклад авторов

Литературный поиск, обработка материала: Балиоз Н.В., Архипова Е.Е., Мозолевская Н.В.

Анализ и интерпретация данных: Балиоз С.Г., Архипова Е.Е., Мозолевская Н.В.

Написание и редактирование текста: Балиоз С.Г., Кривошеков С.Г.

### Литература

1. Fister I., Fister D., Deb S., Mlakar U., Brest J. Post hoc analysis of sport performance with differential evolution. *Neural Comput. Appl.* 2018; 1–10. DOI: 10.1007/s00521-018-3395-3.
2. Henriksen K., Storm L.K., Stambulova N., Pyrdol N., Larsen C.H. Successful and less successful interventions with youth and senior athletes: insights from expert sport psychology practitioners. *J. Clin. Sport Psychol.* 2019; 13 (1): 72–94. DOI: 10.1123/jcsp.2017-0005.
3. Dalen T., Sandmae S., Stevens T.G., Hjelde G.H., Kjosnes T.N., Wisløff U. Differences in acceleration and high-intensity activities between small-sided games and peak periods of official matches in elite soccer players. *J. Strength Cond. Res.* 2021; 35 (7): 2018–2024. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003081.
4. Yarrow K., Brown P., Krakauer J.W. Inside the brain of an elite athlete: the neural processes that support high achievement in sports. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10 (8): 585–596. DOI: 10.1038/nrn2672.
5. Chang Y., Lee J.J., Seo J.H., Song H.J., Kim Y.T., Lee H.J. Neural correlates of motor imagery for elite archers. *NMR Biomed.* 2011; 24: 366–372. DOI: 10.1002/nbm.1600.
6. Жуина Д.В., Майдокина Л.Г. Психологические особенности спортсменов-победителей. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6: 1519–1522. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22878836> (дата обращения: 20.02.2023).
7. Вергунов Е.Г., Николаева Е.И., Балиоз Н.В., Кривошеков С.Г. Латеральные предпочтения как возможные фенотипические предикторы резервов сердечно-сосудистой системы и особенности сенсоромоторной интеграции у альпинистов. *Физиология человека.* 2018; 44 (3): 97–108. DOI: 10.7868/S0131164618030116.
8. Zhang L., Qiu F., Zhu H., Xiang M., Zhou L. Neural Efficiency and Acquired Motor Skills: An fMRI Study of Expert Athletes. *Front Psychol.* 2019; 6 (10): 27–38. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02752. PMID: 31866917. PMCID: PMC6908492.
9. Cabeza R., Albert M., Belleville S., Craik F.I., Duarte A., Grady C.L. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018; 19: 701–710. DOI: 10.1038/s41583-018-0068-2.
10. Dumoulin S.O., Fracasso A., Van der Zwaag W., Siero J.C., Petridou N. Ultra-high field MRI: advancing systems neuroscience towards mesoscopic human brain function. *Neuroimage.* 2018; 168: 345–357. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.028.
11. Fink A., Rominger C., Benedek M., Perchtold C.M., Papousek I., Weiss E.M. EEG alpha activity during imagining creative moves in soccer decision-making situations. *Neuropsychologia.* 2018; 114: 118–124. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.025.
12. Кабачкова А.В., Захарова А.Н., Кривошеков С.Г., Каплевич Л.В. Двигательная активность и когнитивная деятельность: особенности взаимодействия и механизмы влияния. *Физиология человека.* 2022; 48 (5): 126–136. DOI: 10.31857/S0131164622700102.

13. Costanzo M.E., VanMeter J.W., Janelle C.M., Braun A., Miller M.W., Oldham J. Neural efficiency in expert cognitive-motor performers during affective challenge. *J. Mot. Behav.* 2016; 48: 573–588. DOI: 10.1080/00222895.2016.1161591.
14. Cheron G., Petit G., Cheron J., Leroy A., Cebolla A., Cevallos C. Brain oscillations in sport: toward EEG biomarkers of performance. *Front. Psychol.* 2016; 7: 246–271. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00246.
15. Chaddock-Heyman L., Erickson K.I., Voss M.W., Knech A.M., Pontifex M.B., Castelli D.M. The effects of physical activity on functional MRI activation associated with cognitive control in children: a randomized controlled intervention. *Front. Hum. Neurosci.* 2013; 7: 72. DOI: 10.3389/fnhum.201300072.
16. Fontes E.B., Okano A.H., De Guio F., Schabort E.J., Min L.L., Basset F.A. Brain activity and perceived exertion during cycling exercise: an fMRI study. *Br. J. Sport Med.* 2015; 49: 556–560. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091924.
17. Boecker H., Drzezga A. A perspective on the future role of brain pet imaging in exercise science. *Neuroimage.* 2016; 131: 73–80. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.021.
18. Shih C.H., Moore K., Browner N., Sklerov M., Dayan E. Physical activity mediates the association between striatal dopamine transporter availability and cognition in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; 62: 68–72. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.01.027.
19. Zhang L., Qiu F., Zhu H., Xiang M., Zhou L. Neural Efficiency and Acquired Motor Skills: An fMRI Study of Expert Athletes. *Front Psychol.* 2019; 6 (10): 27–38. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02752. PMID: 31866917. PMCID: PMC6908492.
20. Huang P., Fang R., Li B.Y., Chen S.D. Exercise-related changes of networks in aging and mild cognitive impairment brain. *Front. Aging Neurosci.* 2016; 8: 47. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00047.
21. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015; 25 (3): 1–72. DOI: 10.1111/sms.12581.
22. Cassilhas R.C., Tufik S., De Mello M.T. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016; 73: 975–983. DOI: 10.1007/s00018-015-2102-0.
23. Mellow M.L., Goldsworthy M.R., Coussens S., Smith A.E. Acute aerobic exercise and neuroplasticity of the motor cortex: a systematic review. *J. Sci. Med. Sports.* 2019; 23: 408–414. DOI: 10.1016/j.jsams.2019.10.015.
24. Hicks S.D., Jacob P., Perez O., Baffuto M., Gagnon Z., Middleton F.A. The transcriptional signature of a runner's high. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2019; 51: 970–978. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001865.
25. Sparling P.B., Giuffrida A., Piomelli D., Roszkopf L., Dietrich A. Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport.* 2003; 14: 2209–2211. DOI: 10.1097/00001756-200312020-00015.
26. Skosnik P.D., Hajos M., Cortes-Briones J.A., Edwards C.R., Pittman B.P., Hoffmann W.E. Cannabinoid receptor-mediated disruption of sensory gating and neural oscillations: a translational study in rats and humans. *Neuropharmacology.* 2018; 135: 412–423. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.03.036.
27. Verburgh L., Scherder E.J., Van Lange P.A., Oosterlaan J. Executive functioning in highly talented soccer players. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e91254. DOI: 10.1371/journal.pone.0091254.
28. Vestberg T., Reinebo G., Maurex L., Ingvar M., Petrovic P. Core executive functions are associated with success in young elite soccer players. *PLoS One.* 2017; 12: e0170845. DOI: 10.1371/journal.pone.0170845.
29. Policastro F., Accardo A., Marcovich R., Pelamatti G., Zoia S. Relation between motor and cognitive skills in Italian basketball players aged between 7 and 10 Years Old. *Sports (Basel).* 2018; 6 (3): 80. DOI: 10.3390/sports6030080.
30. Qiu F., Pi Y., Liu K., Li X., Zhang J., Wu Y. Influence of sports expertise level on attention in multiple object tracking. *Peer J.* 2018; 6: e5732. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.5732>. PMID: 30280051.
31. Kudo K., Ito T., Tsutsui S., Yamamoto Y., Ishikura T. Compensatory coordination of release parameters in a throwing task. *J. Mot. Behav.* 2000; 32 (4): 337–345. DOI: 10.1080/00222890009601384.
32. Kudo K., Ohtsuki T. Adaptive variability in skilled human movements. *Inform. Media Technol.* 2008; 3 (1): 409–420. DOI: 10.1527/tjsai.23.151.
33. Давлетьярова К.В., Нагорнов М.С., Кривошеков С.Г., Ильин А.А., Капилевич Л.В. Физиологические характеристики двигательных навыков ударных действий у футболистов с ограниченными возможностями здоровья. *Физиология человека.* 2022; 48 (2): 5–13. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48022777> (дата обращения: 20.02.2023). DOI: 10.31857/S0131164622010040.

34. Fontani G., Maffei D., Cameli S., Polidori F. Reactivity and event-related potentials during attentional tests in athletes. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1999; 80 (4): 308–317. DOI: 10.1007/s004210050597.
35. Kudo K., Miyazaki M., Kimura T., Yamanaka K., Kadota H., Hirashima M., Nakajima Y., Nakazawa K., Ohtsuki T. Selective activation and deactivation of the human brain structures between speeded and precisely timed tapping responses to identical visual stimulus: an fMRI study. *NeuroImage.* 2004; 22 (3): 1291–1301. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.043.
36. Laurienti P.J., Burdette J.H., Wallace M.T., Yen Y.F., Field A.S., Stein B.E. Deactivation of sensory-specific cortex by cross-modal stimuli. *J. Cogn. Neurosci.* 2002; 14 (3): 420–429. DOI: 10.1162/089892902317361930.
37. Loprinzi P.D., Ponce P., Frith E. Hypothesized mechanisms through which acute exercise influences episodic memory. *Physiology International.* 2018; 105 (4): 285–297. DOI: 10.1556/2060.105.2018.4.28.
38. Rossini P.M., Di Iorio R., Bentivoglio M., Bertini G., Ferreri F., Gerloff C. Methods for analysis of brain connectivity: an IFCN-sponsored review. *Clin. Neurophysiol.* 2019; 130: 1833–1858. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.06.006.
39. Gwin J.T., Gramann K., Makeig S., Ferris D.P. Removal of movement artifact from high-density EEG recorded during walking and running. *J. Neurophysiol.* 2010; 103: 3526–3534. DOI: 10.1152/jn.00105.2010.
40. Crews D.J., Landers D.M. Electroencephalographic measures of attentional patterns prior to the golf putt. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1993; 25 (1): 116–126. DOI: 10.1249/00005768-199301000-00016.
41. Salazar W., Landers D.M., Petruzzello S.J., Han M.W., Crews D.J., Kubitz K.A. Hemispheric asymmetry, cardiac response, and performance in elite archers. *Res. Q. Exerc. Sport.* 1990; 61 (4): 351–359. DOI: 10.1080/02701367.1990.10607499.
42. Nakata H., Yoshie M., Miura A., Kudo K. Characteristics of the athletes' brain: Evidence from neurophysiology and neuroimaging (Review). *Japan Society for the Promotion of Science.* 2010; 62: 197–211. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.11.006.
43. Wilson V.E., Dikman Z., Bird E.I., Williams J.M., Harmison R., Shaw-Thornton L., Schwartz G.E. EEG Topographic Mapping of Visual and Kinesthetic Imagery in Swimmers (Review). *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2016; 41 (1): 121–127. DOI: 10.1007/s10484-015-9307-8.
44. Lubar J.F., Shouse M.N. EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): a preliminary report. *Biofeedback Self-Regul.* 1976; 1 (3): 293–306. DOI: 10.1007/BF01001170.
45. Landers D.M., Petruzzello S.J., Salazar W., Crews D.J. The influence of electro-cortical biofeedback on performance in pre-elite archers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1991; 23 (1): 123–129.
46. Gordon E.M., Chauvin R.J., Van A.N. A somato-cognitive action network alternates with effector regions in motor cortex. *Nature.* 2023. DOI: 10.1038/s41586-023-05964-2. PMID: 37076628.
47. Fumoto M., Oshima T., Kamiya K. Ventral prefrontal cortex and serotonergic system activation during pedaling exercise induces negative mood improvement and increased alpha band in EEG. *Behavioural Brain Research.* 2010; 213 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.04.017.
48. Basar E. A review of alpha activity in integrative brain function: fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology. *Int. J. Psychophysiol.* 2012; 86 (1): 1–24. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2012.07.002.
49. Bazanova O.M., Vernon D. Interpreting EEG alpha activity. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013; 44: 94–110. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.05.007.
50. Cooper N.R., Croft R.J., Dominey S.J., Burgess A.P., Gruzeliier J.H. Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *Int. J. Psychophysiol.* 2003; 47 (1): 65–74. DOI: 10.1016/s0167-8760(02)00107-1.
51. Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition timing hypothesis. *Brain Res. Rev.* 2007; 53 (1): 63–88. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2006.06.003.
52. Foxe J.J., Snyder A.C. The role of alpha-band brain oscillations as a sensory suppression mechanism during selective attention. *Front. Psychol.* 2011; 2: 154. DOI: 10.3389/fpsyg.2011.00154.
53. Mathewson K.E., Lleras A., Beck D.M., Fabiani M., Ro T., Gratton G. Pulsed out of awareness: EEG alpha oscillations represent a pulsed inhibition of ongoing cortical processing. *Front. Psychol.* 2011; 2: 99. DOI: 10.3389/fpsyg.2011.00099.

54. *Jensen O., Bonnefond M., VanRullen R.* An oscillatory mechanism for prioritizing salient unattended stimuli. *Trends Cogn. Sci.* 2012; 16: 200–206.
55. *Klimesch W.* EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res. Rev.* 1999; 29 (2): 169–195.
56. *Thut G., Nietzel A., Brandt S.A., Pascual-Leone A.* Alpha-band electroen-cephalographic activity over occipital cortex indexes visuospatial attention bias and predicts visual target detection. *J. Neurosci.* 2006; 26 (37): 9494–9502. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0875-06.2006.
57. *Напалков Д.А., Ратманова П.О., Салихова Р.Н., Коликов М.Б.* Электроэнцефалографические корреляты оптимального функционального состояния головного мозга спортсмена в стрелковом спорте. *Бюллетень сибирской медицины.* 2013; 12 (2): 219–226.
58. *Klimesch W., Doppelmayr M., Pachinger T., Russegger H.* Event-related desynchronization in the alpha band and the processing of semantic information. *Cogn. Brain Res.* 1997; 6 (2): 83–94. DOI: 10.1016/S0926-6410(97)00018-9.
59. *Klimesch W., Doppelmayr M., Russegger H., Pachinger T., Schwaiger J.* Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neurosci. Lett.* 1998; 244 (2): 73–76. DOI: 10.1016/S0304-3940(98)00122-0.
60. *Jensen O., Tesche C.D.* Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur. J. Neurosci.* 2002; 15 (8): 1395–9. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2002.01975.x.
61. *Tuladhar A.M., Huurne N., Schoffelen J.M., Maris E., Oostenveld R., Jensen O.* Parieto-occipital sources account for the increase in alpha activity with working memory load. *Hum. Brain Mapp.* 2007; 28 (8): 785–92. DOI: 10.1002/hbm.20306.
62. *Hummel F., Andres F., Altenmuller E., Dichgans J., Gerloff C.* Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain. *Brain.* 2002; 125 (2): 404–420. DOI: 10.1093/brain/awf030.
63. *Jancke L., Lutz K., Koeneke S.* Converging evidence of ERD/ERS and BOLD responses in motor control research. *Prog. Brain Res.* 2006; 159: 261–271. DOI: 10.1016/S0079-6123(06)59018-1.
64. *Loze G.M., Collins D., Holmes P.S.* Pre-shot EEG alpha-power reactivity during expert air-pistol shooting: a comparison of best and worst shots. *J. Sports Sci.* 2001; 19 (9): 727–733. DOI: 10.1080/02640410152475856.
65. *Черный С.В., Мишин Н.П., Нагаева Е.И.* Особенности электроэнцефалограммы спортсменов ациклических видов спорта. 2016; 2 (68): 45–54. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28130360> (дата обращения: 20.02.2023).
66. *Сороко С.И., Трубочев В.В.* Нейрофизиологические и психофизиологические основы адаптивного биоуправления. СПб.: Политехника-сервис; 2010. 188.
67. *Алексеева М.В., Балиоз Н.Б., Муравлёва К.Б., Сапина Е.А., Базанова О.М.* Использование тренинга произвольного увеличения мощности ЭЭГ в индивидуальном высокочастотном альфа-диапазоне для улучшения когнитивной деятельности. *Физиология человека.* 2012; 6 (37): 1–10.
68. *Базанова О.М., Вернон Д., Лазарева О.Ю., Муравлёва К.Б., Скорая М.В.* Влияние альфа-, ЭМГ-биоуправления и техник произвольной саморегуляции на показатели когнитивных функций и альфа-активность ЭЭГ. *Бюллетень сибирской медицины.* 2013; 12 (2): 36–42. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-2-36-42.
69. *Park J.L., Fairweather M.M., Donaldson D.I.* Making the case for mobile cognition: EEG and sports performance. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015; 52: 117–130. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.02.014.
70. *Harkness T.* Psykinetics and Biofeedback: Abhinav Bindra wins India's first-ever individual Gold Medal in Beijing Olympics. *Biofeedback.* 2009; 37 (2): 48–52. DOI: 10.5298/1081-5937-37.2.48.
71. *Haufler A.J., Spalding T.W., Santa Maria D.L., Hatfield B.D.* Neuro-cognitive activity during a self-paced visuospatial task: Comparative EEG profiles in marksmen and novice shooters. *Biol. Psychol.* 2000; 53 (2–3): 131–160. DOI: 10.1016/S0301-0511(00)00047-8.
72. *Илларионова А.В., Кривошеков С.Г., Ильин А.А., Капилевич Л.В.* Физиологические особенности формирования двигательной координации на основе тренировок с биологической обратной связью. *Физиология человека.* 2022; 48 (4): 5–21. DOI: 10.31857/S013116462204004X.
73. *Del Percio C., Infarinato F., Marzano N., Iacoboni M., Aschieri P., Lizio R., Soricelli A., Limatola C., Rossini P.M., Babiloni C.* Reactivity of alpha rhythms to eyes opening is lower in athletes than non-athletes: a high-resolution EEG study. *Int. J. Psychophysiol.* 2011; 82 (3): 240–247. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2011.09.005.

74. *Ermütlu N., Yücesir I., Eskikurt G., Temel T.* Brain electrical activities of dancers and fast ball sports athletes are different. *Cogn. Neurodyn.* 2015; 9 (2): 257–263. DOI: 10.1007/s11571-014-9320-2.
75. *Baumeister J., von Detten S., van Niekerk S.M., Schubert M., Ageberg E., Louw Q.A.* Brain activity in predictive sensorimotor control for landings: an EEG pilot study. *Int J Sports Med.* 2013; 34 (12): 1106–1111. DOI: 10.1055/s-0033-1341437.
76. *Черапкина Л.П.* Особенности паттерна ЭЭГ у спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта. Актуальные проблемы адаптивной физической культуры и спорта: материалы Всероссийской научно-практической конференции. 17–18 февраля 2016. Омск; 2016: 291–299.
77. *Tsai C.L., Chen F.C., Pan C.Y., Wang C.H., Huang T.H., Chen T.C.* Impact of acute aerobic exercise and cardiorespiratory fitness on visuospatial attention performance and serum BDNF levels. *Psychoneuroendocrinol.* 2014; 41: 121–131. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.014.
78. *Балиоз Н.В., Кривощевков С.Г.* Индивидуально-типологические особенности ЭЭГ спортсменов при остром гипоксическом воздействии. *Физиология человека.* 2012; 38 (5): 24–32.
79. *Jann K., Koenig T., Dierks T., Boesch C., Federspiel A.* Association of individual resting state EEG alpha frequency and cerebral blood flow. *Neuroimage.* 2010; 51: 365–72. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.024. PMID: 20156573.
80. *Grandy T.H., Werkle-Bergner M., Chicherio C., Schmiedek F., LoËvderm M., Lindenberger U.* Peak individual alpha frequency qualifies as a stable neurophysiological trait marker in healthy younger and older adults. *Psychophysiology.* 2013; 50: 570–582. DOI: 10.1111/psyp.12043.
81. *Bodenmann S., Rusterholz T., Dürr R., Stoll C., Bachmann V., Geissler E., Jaggi-Schwarz K., Landolt H.-P.* The functional Val158Met polymorphism of COMT predicts interindividual differences in brain  $\alpha$  oscillations in young men. *J. Neurosci.* 2009; 29: 10855–10862. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1427-09.2009.
82. *Smit C.M., Wright M.J., Hansell N.K., Geffen G.M., Martin N.G.* Genetic variation of individual alpha frequency (IAF) and alpha power in a large adolescent twin sample. *Int. J. Psychophysiol.* 2006; 61 (2): 235–243. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2005.10.004.
83. *Klimesch W., Schimke H., Pfurtscheller G.* Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain Topography.* 1993; 5: 241–51. DOI: 10.1007/BF01128991. PMID: 8507550.
84. *Christie S., Di Fronso S., Bertollo M., Werthner P.* Individual Alpha Peak Frequency in Ice Hockey Shooting Performance. *Front Psychol.* 2017; 8: 762. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00762. PMID: 28559868.
85. *Bherer L., Erickson K.I., Liu-Ambrose T.* A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J. Aging Res.* 2013; 2013: 657508. DOI: 10.1155/2013/657508.
86. *Kramer A.F., Colcombe S.* Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study-revisited. *Perspect. Psychol. Sci.* 2018; 13: 213–217. DOI: 10.1111/1467-9280.t01-1-01430.
87. *Crespillo-Jurado M., Delgado-Giralt J., Reigal R.E., Rosado A., Wallace-Ruiz A., Juárez Ruiz de Mier R.* Body composition and cognitive functioning in a sample of active elders. *Front. Psychol.* 2019; 10: 1569. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.01569.
88. *Zhu W., Wadley V.G., Howard V.J., Hutto B., Blai S.N., Hooker S.P.* Objectively Measured Physical Activity and Cognitive Function in Older Adults. *Med. Sci. Sport Exerc.* 2017; 49: 47–53. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001079.
89. *Гультияева В.В., Зинченко М.И., Урюмцев Д.Ю., Кривощевков С.Г., Афтанас Л.И.* Физическая нагрузка при лечении депрессии. Физиологические механизмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119 (7): 112–119. DOI: 10.17116/jnevro2019119071112.
90. *Гультияева В.В., Зинченко М.И., Урюмцев Д.Ю., Кривощевков С.Г., Афтанас Л.И.* Физическая нагрузка при лечении депрессии. Режимы и виды нагрузки. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119 (9): 136–142. DOI: 10.17116/jnevro2019119091136.
91. *Jin Y., O'Halloran J.P., Plon L., Sandman C.A., Potkin S.G.* Alpha EEG predicts visual reaction time. *Int. J. Neurosci.* 2006; 116: 1035–1044. DOI: 10.1080/00207450600553232. PMID: 16861166.
92. *Basar E., Yordanova J., Kolev V., Basar-Eroglu C.* Is the alpha rhythm a control parameter for brain responses? *Biological Cybernetics.* 1997; 76: 471–80. DOI: 10.1007/s004220050360. PMID: 9263433.
93. *Bornkessel I.D., Fiebach C.J., Friederici A.D., Schlesewsky M.* "Capacity" reconsidered: interindividual differences in language comprehension and individual alpha frequency. *Exp Psychol.* 2004; 51: 279–289. DOI: 10.1027/1618-3169.51.4.279. PMID: 15620229.

94. Rathee S., Bhatia D., Punia V., Singh R. Peak Alpha Frequency in Relation to Cognitive Performance. *J Neurosci Rural Pract.* 2020; 11: 416–419. DOI: 10.1055/s-0040-1712585. PMID: 32753806.
95. Billiot K.M., Budzynski T.H., Andrasik F. EEG Patterns and Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Neurotherapy.* 1997; 2: 20–30. DOI: 10.1300/J184v02n02\_04.
96. Hülsdünker T., Mierau A., Struëder H.K. Higher Balance Task Demands are Associated with an Increase in Individual Alpha Peak Frequency. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9: 695. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00695. PMID: 26779005.
97. Gutmann B., Mierau A., Hülsdünker T., Hildebrand C., Przyklenk A., Hollmann W. Effects of physical exercise on individual resting state EEG alpha peak frequency. *Neural Plast.* 2015; 2015: 1–6. DOI: 10.1155/2015/717312. PMID: 25759762.
98. Gutmann B., Zimmer P., Hülsdünker T., Lefebvre J., Binneböbel S., Oberste M. The effects of exercise intensity and post-exercise recovery time on cortical activation as revealed by EEG alpha peak frequency. *Neurosci Lett.* 2018; 668: 159–163. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.01.007. PMID: 29329910.
99. Sadaghiani S., Scheeringa R., Lehongre K., Morillon B., Giraud A-L., Kleinschmidt A. Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.* 2010; 30: 10243–10250. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1004-10.2010. PMID: 20668207.
100. Christie S., Di Fronso S., Bertollo M., Werthner P. Individual Alpha Peak Frequency in Ice Hockey Shooting Performance. *Front Psychol.* 2017; 8: 762. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00762. PMID: 28559868.
101. Zhang Y., Lu Y., Wang D., Zhou C., Xu C. Relationship between individual alpha peak frequency and attentional performance in a multiple object tracking task among ice-hockey players. *PLoS One.* 2021; 16 (5): e0251443. DOI: 10.1371/journal.pone.0251443.
102. Faubert J. Professional athletes have extraordinary skills for rapidly learning complex and neutral dynamic visual scenes. *Sci Rep.* 2013; 3: 1154. DOI: 10.1038/srep01154.
103. Hülsdünker T., Mierau A. Visual Perception and Visuomotor Reaction Speed Are Independent of the Individual Alpha Frequency. *Front Neurosci.* 2021; 8: 15. DOI: 10.3389/fnins.2021.620266. PMID: 33897344. MCID: PMC8060564.

Поступила в редакцию 03.04.2023; принята 28.06.2023.

#### Авторский коллектив

**Балиоз Наталья Владимировна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории функциональных резервов организма, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: balioznv@neuronm.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5482-5986>.

**Архипова Елизавета Евгеньевна** – аспирант, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет экономики и управления». 630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Каменская, 56; e-mail: eliz.ev.ar@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2599-5214>.

**Мозолева Наталья Владимировна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры психологии и педагогики, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет экономики и управления». 630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Каменская, 56; e-mail: Mozolevskaya@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1108-0105>.

**Кривошеков Сергей Георгиевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией функциональных резервов организма, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет экономики и управления». 630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Каменская, 56; e-mail: krivoschokovsg@neuronm.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2306-829X>.

#### Образец цитирования

Балиоз Н.В., Архипова Е.Е., Мозолева Н.В., Кривошеков С.Г. Электроэнцефалографические маркеры функционального состояния центральной нервной системы в спортивной практике. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2023; 3: 30–48. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-30-48.

## ELECTROENCEPHALOGRAPHIC MARKERS OF CNS FUNCTIONAL STATE IN SPORT

N.V. Balioz<sup>1</sup>, E.E. Arkhipova<sup>2</sup>, N.V. Mozolevskaya<sup>2</sup>, S.G. Krivoshchekov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup> Novosibirsk State University of Economics and Management, Novosibirsk, Russia

*All over the world, sports professionals are interested in attracting new technologies to work-out sessions to increase sportsmanship. Literature reveals that EEG markers of cognitive function dynamics, sensorimotor integration, and psychological stability are important in assessing the functional state of athletes. In addition to a high level of physical fitness, elite athletes develop cognitive skills specific to a particular sport. Besides they demonstrate high sensorimotor integration, improved attention, perception and information processing and other characteristics ensuring high performance. The review systematically analyzes publications devoted to the correlation between physical activity and CNS functional state. It is established that indicators of EEG alpha rhythm power and frequency are significant neurophysiological markers of cognitive function state. These indicators contribute much to studying high- and low-intensity physical activity. The authors analyzed such databases as Medline, Web of Science, Scopus, Pubmed, Cochrane, Embase, Google Scholar, and eLIBRARY.*

**Key words:** physical activity, cognitive functions, sports results, electroencephalography, alpha rhythm.

*The work was supported by the federal budget for fundamental scientific research (subject no. 122042600140-6).*

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

### Author contributions

Literature search, data processing: Balioz N.V., Arkhipova E.E., Mozolevskaya N.V.

Data analysis and interpretation: Balioz S.G., Arkhipova E.E., Mozolevskaya N.V.

Text writing and editing: Balioz S.G., Krivoshchekov S.G.

### References

1. Fister I., Fister D., Deb S., Mlakar U., Brest J. Post hoc analysis of sport performance with differential evolution. *Neural Comput. Appl.* 2018; 1–10. DOI: 10.1007/s00521-018-3395-3.
2. Henriksen K., Storm L.K., Stambulova N., Pyrdol N., Larsen C.H. Successful and less successful interventions with youth and senior athletes: insights from expert sport psychology practitioners. *J. Clin. Sport Psychol.* 2019; 13 (1): 72–94. DOI: 10.1123/jcsp.2017-0005.
3. Dalen T., Sandmae S., Stevens T.G., Hjelde G.H., Kjøsnæs T.N., Wisløff U. Differences in acceleration and high-intensity activities between small-sided games and peak periods of official matches in elite soccer players. *J. Strength Cond. Res.* 2021; 35 (7): 2018–2024. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003081.
4. Yarrow K., Brown P., Krakauer J.W. Inside the brain of an elite athlete: the neural processes that support high achievement in sports. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10 (8): 585–596. DOI: 10.1038/nrn2672.
5. Chang Y., Lee J.J., Seo J.H., Song H.J., Kim Y.T., Lee H.J. Neural correlates of motor imagery for elite archers. *NMR Biomed.* 2011; 24: 366–372. DOI: 10.1002/nbm.1600.
6. Zhuina D.V., Maydokina L.G. Psikhologicheskie osobennosti sportsmenov-pobediteley [Psychological characteristics of athletes-winners]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014; 6: 1519–1522. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22878836> (accessed: February 20, 2023) (in Russian).
7. Vergunov E.G., Nikolaeva E.I., Balioz N.V., Krivoshchekov S.G. Lateral'nye predpochteniya kak vozmozhnye fenotipicheskie prediktory rezervov serdechno-sosudistoy sistemy i osobennosti sensomotornoy integratsii u al'pinistov [Lateral preferences as possible phenotypic predictors of the reserves of the cardiovascular system and features of sensorimotor integration in climbers]. *Fiziologiya cheloveka.* 2018; 44 (3): 97–108. DOI: 10.7868/S0131164618030116 (in Russian).
8. Zhang L., Qiu F., Zhu H., Xiang M., Zhou L. Neural Efficiency and Acquired Motor Skills: An fMRI Study of Expert Athletes. *Front Psychol.* 2019; 6 (10): 27–38. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02752. PMID: 31866917. PMCID: PMC6908492.

9. Cabeza R., Albert M., Belleville S., Craik F.I., Duarte A., Grady C.L. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018; 19: 701–710. DOI: 10.1038/s41583-018-0068-2.
10. Dumoulin S.O., Fracasso A., Van der Zwaag W., Siero J.C., Petridou N. Ultra-high field MRI: advancing systems neuroscience towards mesoscopic human brain function. *Neuroimage.* 2018; 168: 345–357. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.028.
11. Fink A., Rominger C., Benedek M., Perchtold C.M., Papousek I., Weiss E.M. EEG alpha activity during imagining creative moves in soccer decision-making situations. *Neuropsychologia.* 2018; 114: 118–124. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.025.
12. Kabachkova A.V., Zakharova A.N., Krivoshechekov S.G., Kapilevich L.V. Dvigatel'naya aktivnost' i kognitivnaya deyatel'nost': osobennosti vzaimodeystviya i mekhanizmy vliyaniya [Physical and cognitive activity: Interaction and mechanisms of influence]. *Fiziologiya cheloveka.* 2022; 48 (5): 126–136. DOI: 10.31857/S0131164622700102 (in Russian).
13. Costanzo M.E., VanMeter J.W., Janelle C.M., Braun A., Miller M.W., Oldham J. Neural efficiency in expert cognitive-motor performers during affective challenge. *J. Mot. Behav.* 2016; 48: 573–588. DOI: 10.1080/00222895.2016.1161591.
14. Cheron G., Petit G., Cheron J., Leroy A., Cebolla A., Cevallos C. Brain oscillations in sport: toward EEG biomarkers of performance. *Front. Psychol.* 2016; 7: 246–271. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00246.
15. Chaddock-Heyman L., Erickson K.I., Voss M.W., Knech A.M., Pontifex M.B., Castelli D.M. The effects of physical activity on functional MRI activation associated with cognitive control in children: a randomized controlled intervention. *Front. Hum. Neurosci.* 2013; 7: 72. DOI: 10.3389/fnhum.201300072.
16. Fontes E.B., Okano A.H., De Guio F., Schabort E.J., Min L.L., Basset F.A. Brain activity and perceived exertion during cycling exercise: an fMRI study. *Br. J. Sport Med.* 2015; 49: 556–560. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091924.
17. Boecker H., Drzezga A. A perspective on the future role of brain pet imaging in exercise science. *Neuroimage.* 2016; 131: 73–80. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.021.
18. Shih C.H., Moore K., Browner N., Sklerov M., Dayan E. Physical activity mediates the association between striatal dopamine transporter availability and cognition in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; 62: 68–72. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.01.027.
19. Zhang L., Qiu F., Zhu H., Xiang M., Zhou L. Neural Efficiency and Acquired Motor Skills: An fMRI Study of Expert Athletes. *Front Psychol.* 2019; 6 (10): 27–38. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02752. PMID: 31866917. PMCID: PMC6908492.
20. Huang P., Fang R., Li B.Y., Chen S.D. Exercise-related changes of networks in aging and mild cognitive impairment brain. *Front. Aging Neurosci.* 2016; 8: 47. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00047.
21. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015; 25 (3): 1–72. DOI: 10.1111/sms.12581.
22. Cassilhas R.C., Tufik S., De Mello M.T. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016; 73: 975–983. DOI: 10.1007/s00018-015-2102-0.
23. Mellow M.L., Goldsworthy M.R., Coussens S., Smith A.E. Acute aerobic exercise and neuroplasticity of the motor cortex: a systematic review. *J. Sci. Med. Sports.* 2019; 23: 408–414. DOI: 10.1016/j.jsams.2019.10.015.
24. Hicks S.D., Jacob P., Perez O., Baffuto M., Gagnon Z., Middleton F.A. The transcriptional signature of a runner's high. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2019; 51: 970–978. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001865.
25. Sparling P.B., Giuffrida A., Piomelli D., Roskopf L., Dietrich A. Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport.* 2003; 14: 2209–2211. DOI: 10.1097/00001756-200312020-00015.
26. Skosnik P.D., Hajos M., Cortes-Briones J.A., Edwards C.R., Pittman B.P., Hoffmann W.E. Cannabinoid receptor-mediated disruption of sensory gating and neural oscillations: a translational study in rats and humans. *Neuropharmacology.* 2018; 135: 412–423. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.03.036.
27. Verburch L., Scherder E.J., Van Lange P.A., Oosterlaan J. Executive functioning in highly talented soccer players. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e91254. DOI: 10.1371/journal.pone.0091254.
28. Vestberg T., Reinebo G., Maurex L., Ingvar M., Petrovic P. Core executive functions are associated with success in young elite soccer players. *PLoS One.* 2017; 12: e0170845. DOI: 10.1371/journal.pone.0170845.

29. Policastro F., Accardo A., Marcovich R., Pelamatti G., Zoia S. Relation between motor and cognitive skills in Italian basketball players aged between 7 and 10 Years Old. *Sports (Basel)*. 2018; 6 (3): 80. DOI: 10.3390/sports6030080.
30. Qiu F., Pi Y., Liu K., Li X., Zhang J., Wu Y. Influence of sports expertise level on attention in multiple object tracking. *Peer J*. 2018; 6: e5732. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.5732>. PMID: 30280051.
31. Kudo K., Ito T., Tsutsui S., Yamamoto Y., Ishikura T. Compensatory coordination of release parameters in a throwing task. *J. Mot. Behav.* 2000; 32 (4): 337–345. DOI: 10.1080/00222890009601384.
32. Kudo K., Ohtsuki T. Adaptive variability in skilled human movements. *Inform. Media Technol.* 2008; 3 (1): 409–420. DOI: 10.1527/tjsai.23.151.
33. Davlet'yarova K.V., Nagornov M.S., Krivoshchekov S.G., Il'in A.A., Kapilevich L.V. Fiziologicheskie kharakteristiki dvigatel'nykh navykov udarnykh deystviy u futbolistov s ogranichennymi vozmozhnostyami zdorov'ya [Physiological characteristics of motor impact skills in soccer players with disabilities]. *Fiziologiya cheloveka*. 2022; 48 (2): 5–13. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48022777> (accessed: 20.02.2023). DOI: 10.31857/S0131164622010040 (in Russian).
34. Fontani G., Maffei D., Cameli S., Polidori F. Reactivity and event-related potentials during attentional tests in athletes. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1999; 80 (4): 308–317. DOI: 10.1007/s004210050597.
35. Kudo K., Miyazaki M., Kimura T., Yamanaka K., Kadota H., Hirashima M., Nakajima Y., Nakazawa K., Ohtsuki T. Selective activation and deactivation of the human brain structures between speeded and precisely timed tapping responses to identical visual stimulus: an fMRI study. *NeuroImage*. 2004; 22 (3): 1291–1301. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.043.
36. Laurienti P.J., Burdette J.H., Wallace M.T., Yen Y.F., Field A.S., Stein B.E. Deactivation of sensory-specific cortex by cross-modal stimuli. *J. Cogn. Neurosci.* 2002; 14 (3): 420–429. DOI: 10.1162/089892902317361930.
37. Loprinzi P.D., Ponce P., Frith E. Hypothesized mechanisms through which acute exercise influences episodic memory. *Physiology International*. 2018; 105 (4): 285–297. DOI: 10.1556/2060.105.2018.4.28.
38. Rossini P.M., Di Iorio R., Bentivoglio M., Bertini G., Ferreri F., Gerloff C. Methods for analysis of brain connectivity: an IFCN-sponsored review. *Clin. Neurophysiol.* 2019; 130: 1833–1858. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.06.006.
39. Gwin J.T., Gramann K., Makeig S., Ferris D.P. Removal of movement artifact from high-density EEG recorded during walking and running. *J. Neurophysiol.* 2010; 103: 3526–3534. DOI: 10.1152/jn.00105.2010.
40. Crews D.J., Landers D.M. Electroencephalographic measures of attentional patterns prior to the golf putt. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1993; 25 (1): 116–126. DOI: 10.1249/00005768-199301000-00016.
41. Salazar W., Landers D.M., Petruzzello S.J., Han M.W., Crews D.J., Kubitz K.A. Hemispheric asymmetry, cardiac response, and performance in elite archers. *Res. Q. Exerc. Sport.* 1990; 61 (4): 351–359. DOI: 10.1080/02701367.1990.10607499.
42. Nakata H., Yoshie M., Miura A., Kudo K. Characteristics of the athletes' brain: Evidence from neurophysiology and neuroimaging (Review). *Japan Society for the Promotion of Science*. 2010; 62: 197–211. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.11.006.
43. Wilson V.E., Dikman Z., Bird E.I., Williams J.M., Harmison R., Shaw-Thornton L., Schwartz G.E. EEG Topographic Mapping of Visual and Kinesthetic Imagery in Swimmers (Review). *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2016; 41 (1): 121–127. DOI: 10.1007/s10484-015-9307-8.
44. Lubar J.F., Shouse M.N. EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): a preliminary report. *Biofeedback Self-Regul.* 1976; 1 (3): 293–306. DOI: 10.1007/BF01001170.
45. Landers D.M., Petruzzello S.J., Salazar W., Crews, D.J. The influence of electro-cortical biofeedback on performance in pre-elite archers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1991; 23 (1): 123–129.
46. Gordon E.M., Chauvin R.J., Van A.N. A somato-cognitive action network alternates with effector regions in motor cortex. *Nature*. 2023. DOI: 10.1038/s41586-023-05964-2. PMID: 37076628.
47. Fumoto M., Oshima T., Kamiya K. Ventral prefrontal cortex and serotonergic system activation during pedaling exercise induces negative mood improvement and increased alpha band in EEG. *Behavioural Brain Research*. 2010; 213 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.04.017.
48. Basar E. A review of alpha activity in integrative brain function: fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology. *Int. J. Psychophysiol.* 2012; 86 (1): 1–24. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2012.07.002.

49. Bazanova O.M., Vernon D. Interpreting EEG alpha activity. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013; 44: 94–110. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.05.007.
50. Cooper N.R., Croft R.J., Dominey S.J., Burgess A.P., Gruzeliel J.H. Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *Int. J. Psychophysiol.* 2003; 47 (1): 65–74. DOI: 10.1016/s0167-8760(02)00107-1.
51. Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition timing hypothesis. *Brain Res. Rev.* 2007; 53 (1): 63–88. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2006.06.003.
52. Foxe J.J., Snyder A.C. The role of alpha-band brain oscillations as a sensory suppression mechanism during selective attention. *Front. Psychol.* 2011; 2: 154. DOI: 10.3389/fpsyg.2011.00154.
53. Mathewson K.E., Lleras A., Beck D.M., Fabiani M., Ro T., Gratton G. Pulsed out of awareness: EEG alpha oscillations represent a pulsed inhibition of ongoing cortical processing. *Front. Psychol.* 2011; 2: 99. DOI: 10.3389/fpsyg.2011.00099.
54. Jensen O., Bonnefond M., VanRullen R. An oscillatory mechanism for prioritizing salient unattended stimuli. *Trends Cogn. Sci.* 2012; 16: 200–206.
55. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res. Rev.* 1999; 29 (2): 169–195.
56. Thut G., Nietzel A., Brandt S.A., Pascual-Leone A. Alpha-band electroencephalographic activity over occipital cortex indexes visuospatial attention bias and predicts visual target detection. *J. Neurosci.* 2006; 26 (37): 9494–9502. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0875-06.2006.
57. Napalkov D.A., Ratmanova P.O., Salikhova R.N., Kolikov M.B. Elektroentsefalograficheskie korrelyaty optimal'nogo funktsional'nogo sostoyaniya golovnogo mozga sportsmena v strelkovom sporte [Electroencephalographic markers of optimal performance in marksmen]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2013; 12 (2): 219–226 (in Russian).
58. Klimesch W., Doppelmayr M., Pachinger T., Russegger H. Event-related desynchronization in the alpha band and the processing of semantic information. *Cogn. Brain Res.* 1997; 6 (2): 83–94. DOI: 10.1016/s092610(97)00018-9.
59. Klimesch W., Doppelmayr M., Russegger H., Pachinger T., Schwaiger J. Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neurosci. Lett.* 1998; 244 (2): 73–76. DOI: 10.1016/s0304-3940(98)00122-0.
60. Jensen O., Tesche C.D. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur. J. Neurosci.* 2002; 15 (8): 1395–9. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2002.01975.x.
61. Tuladhar A.M., Huurne N., Schoffelen J.M., Maris E., Oostenveld R., Jensen O. Parieto-occipital sources account for the increase in alpha activity with working memory load. *Hum. Brain Mapp.* 2007; 28 (8): 785–92. DOI: 10.1002/hbm.20306.
62. Hummel F., Andres F., Altenmüller E., Dichgans J., Gerloff C. Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain. *Brain.* 2002; 125 (2): 404–420. DOI: 10.1093/brain/awf030.
63. Jancke L., Lutz K., Koeneke S. Converging evidence of ERD/ERS and BOLD responses in motor control research. *Prog. Brain Res.* 2006; 159: 261–271. DOI: 10.1016/S0079-6123(06)59018-1.
64. Loze G.M., Collins D., Holmes P.S. Pre-shot EEG alpha-power reactivity during expert air-pistol shooting: a comparison of best and worst shots. *J. Sports Sci.* 2001; 19 (9): 727–733. DOI: 10.1080/02640410152475856.
65. Chernyy S.V., Mishin N.P., Nagaeva E.I. *Osobennosti elektroentsefalogrammy sportsmenov atsiklicheskikh vidov sporta* [Electroencephalogram of athletes going in for acyclic sports]. 2016; 2 (68): 45–54. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28130360> (accessed: February 20, 2023) (in Russian).
66. Soroko S.I., Trubachev V.V. *Neyrofiziologicheskie i psikhofiziologicheskie osnovy adaptivnogo bioupravleniya* [Neurophysiological and psychophysiological foundations of adaptive biofeedback]. St. Petersburg: Politekhnik-a-servis; 2010. 188 (in Russian).
67. Alekseeva M.V., Balioz N.B., Muravleva K.B., Sapina E.A., Bazanova O.M. Ispol'zovanie treninga proizvod'nogo uvelicheniya moshchnosti EEG v individual'nom vysokochastotnom al'fa-diapazone dlya uluchsheniya kognitivnoy deyatelnosti [Training for voluntary increasing individual upper  $\alpha$ -power as a method for cognitive enhancement]. *Fiziologiya cheloveka.* 2012; 6 (37): 1–10 (in Russian).
68. Bazanova O.M., Vernon D., Lazareva O.Yu., Muravleva K.B., Skoraya M.V. Vliyanie al'fa-, EMG-bioupravleniya i tekhniki proizvod'noy samoregulyatsii na pokazateli kognitivnykh funktsiy i al'fa-aktivnost'

- EEG [Influence of alpha-, EMG-biofeedback and voluntary self-regulation techniques on indicators of cognitive functions and EEG alpha-activity]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2013; 12 (2): 36–42. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-2-36-42 (in Russian).
69. Park J.L., Fairweather M.M., Donaldson D.I Making the case for mobile cognition: EEG and sports performance. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015; 52: 117–130. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.02.014.
70. Harkness T. Psykinetics and Biofeedback: Abhinav Bindra wins India's first-ever individual Gold Medal in Beijing Olympics. *Biofeedback*. 2009; 37 (2): 48–52. DOI: 10.5298/1081-5937-37.2.48.
71. Haufler A.J., Spalding T.W., Santa Maria D.L., Hatfield B.D. Neuro-cognitive activity during a self-paced visuospatial task: Comparative EEG profiles in marksmen and novice shooters. *Biol. Psychol.* 2000; 53 (2–3): 131–160. DOI: 10.1016/S0301-0511(00)00047-8.
72. Illarionova A.V., Krivoshchekov S.G., Il'in A.A., Kapilevich L.V. Fiziologicheskie osobennosti formirovaniya dvigatel'noy koordinatsii na osnove trenirovok s biologicheskoy obratnoy svyaz'yu [Physiological features of motor coordination formation based on training with biological feedback]. *Fiziologiya cheloveka*. 2022; 48 (4): 5–21. DOI: 10.31857/S013116462204004X (in Russian).
73. Del Percio C., Infarinato F., Marzano N., Iacoboni M., Aschieri P., Lizio R., Soricelli A., Limatola C., Rossini P.M., Babiloni C. Reactivity of alpha rhythms to eyes opening is lower in athletes than non-athletes: a highresolution EEG study. *Int. J. Psychophysiol.* 2011; 82 (3): 240–247. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2011.09.005.
74. Ermutlu N., Yücesir I., Eskikurt G., Temel T. Brain electrical activities of dancers and fast ball sports athletes are different. *Cogn. Neurodyn.* 2015; 9 (2): 257–263. DOI: 10.1007/s11571-014-9320-2.
75. Baumeister J., von Detten S., van Niekkerk S.M., Schubert M., Ageberg E., Louw Q.A. Brain activity in predictive sensorimotor control for landings: an EEG pilot study. *Int J Sports Med.* 2013; 34 (12): 1106–1111. DOI: 10.1055/s-0033-1341437.
76. Cherapkina L.P. Osobennosti patterna EEG u sportsmenov, zanimayushchikhsya tsiklicheskim vidami sporta [EEG patterns in athletes involved in cyclic sports]. *Aktual'nye problemy adaptivnoy fizicheskoy kul'tury i sporta: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Topical problems of adaptive physical culture and sports: Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference]. February 17–18, 2016. Omsk; 2016: 291–299 (in Russian).
77. Tsai C.L., Chen F.C., Pan C.Y., Wang C.H., Huang T.H., Chen T.C. Impact of acute aerobic exercise and cardiorespiratory fitness on visuospatial attention performance and serum BDNF levels. *Psychoneuroendocrinol.* 2014; 41: 121–131. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.014.
78. Balioz N.V., Krivoshchekov S.G. Individual'no-tipologicheskie osobennosti EEG sportsmenov pri ostrom gipoksicheskom vozdeystvii [Individual typological features in the EEG of athletes after acute hypoxic treatment]. *Fiziologiya cheloveka*. 2012; 38 (5): 24–32 (in Russian).
79. Jann K., Koenig T., Dierks T., Boesch C., Federspiel A. Association of individual resting state EEG alpha frequency and cerebral blood flow. *Neuroimage*. 2010; 51: 365–72. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.024. PMID: 20156573.
80. Grandy T.H., Werkle-Bergner M., Chicherio C., Schmiedek F., LoËvderm M., Lindenberger U. Peak individual alpha frequency qualifies as a stable neurophysiological trait marker in healthy younger and older adults. *Psychophysiology*. 2013; 50: 570–582. DOI: 10.1111/psyp.12043.
81. Bodenmann S., Rusterholz T., Dürr R., Stoll C., Bachmann V., Geissler E., Jaggi-Schwarz K., Landolt H.-P. The functional Val158Met polymorphism of COMT predicts interindividual differences in brain  $\alpha$  oscillations in young men. *J. Neurosci.* 2009; 29: 10855–10862. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1427-09.2009.
82. Smit C.M., Wright M.J., Hansell N.K., Geffen G.M., Martin N.G. Genetic variation of individual alpha frequency (IAF) and alpha power in a large adolescent twin sample. *Int. J. Psychophysiol.* 2006; 61 (2): 235–243. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2005.10.004.
83. Klimesch W., Schimke H., Pfurtscheller G. Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain Topography*. 1993; 5: 241–51. DOI: 10.1007/BF01128991. PMID: 8507550.
84. Christie S., Di Fronso S., Bertollo M., Werthner P. Individual Alpha Peak Frequency in Ice Hockey Shooting Performance. *Front Psychol.* 2017; 8: 762. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00762. PMID: 28559868.
85. Bherer L., Erickson K.I., Liu-Ambrose T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J. Aging Res.* 2013; 2013: 657508. DOI: 10.1155/2013/657508.

86. Kramer A.F., Colcombe S. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study- revisited. *Perspect. Psychol. Sci.* 2018; 13: 213–217. DOI: 10.1111/1467-9280.t01-1-01430.
87. Crespillo-Jurado M., Delgado-Giralt J., Reigal R.E., Rosado A., Wallace-Ruiz A., Juárez Ruiz de Mier R. Body composition and cognitive functioning in a sample of active elders. *Front. Psychol.* 2019; 10: 1569. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.01569.
88. Zhu W., Wadley V.G., Howard V.J., Hutto B., Blai S.N., Hooker S.P. Objectively Measured Physical Activity and Cognitive Function in Older Adults. *Med. Sci. Sport Exerc.* 2017; 49: 47–53. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001079.
89. Gul'tyaeva V.V., Zinchenko M.I., Uryumtsev D.Yu., Krivoshchekov S.G., Aftanas L.I. Fizicheskaya nagruzka pri lechenii depressii. Fiziologicheskie mekhanizmy [Exercise for depression treatment. Physiological mechanisms]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019; 119 (7): 112–119. DOI: 10.17116/jnevro2019119071112 (in Russian).
90. Gul'tyaeva V.V., Zinchenko M.I., Uryumtsev D.Yu., Krivoshchekov S.G., Aftanas L.I. Fizicheskaya nagruzka pri lechenii depressii. Rezhimy i vidy nagruzki [Exercise for depression treatment. Exercise modalities Modes and types]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019; 119 (9): 136–142. DOI: 10.17116/jnevro2019119091136 (in Russian).
91. Jin Y., O'Halloran J.P., Plon L., Sandman C.A., Potkin S.G. Alpha EEG predicts visual reaction time. *Int. J. Neurosci.* 2006; 116: 1035–1044. DOI: 10.1080/00207450600553232. PMID: 16861166.
92. Basar E., Yordanova J., Kolev V., Basar-Eroglu C. Is the alpha rhythm a control parameter for brain responses? *Biological Cybernetics.* 1997; 76: 471–80. DOI: 10.1007/s004220050360. PMID: 9263433.
93. Bornkessel I.D., Fiebach C.J., Friederici A.D., Schlesewsky M. "Capacity" reconsidered: interindividual differences in language comprehension and individual alpha frequency. *Exp Psychol.* 2004; 51: 279–289. DOI: 10.1027/1618-3169.51.4.279. PMID: 15620229.
94. Rathee S., Bhatia D., Punia V., Singh R. Peak Alpha Frequency in Relation to Cognitive Performance. *J Neurosci Rural Pract.* 2020; 11: 416–419. DOI: 10.1055/s-0040-1712585. PMID: 32753806.
95. Billiot K.M., Budzynski T.H., Andrasik F. EEG Patterns and Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Neurotherapy.* 1997; 2: 20–30. DOI: 10.1300/J184v02n02\_04.
96. Hülzdünker T., Mierau A., Strüder H.K. Higher Balance Task Demands are Associated with an Increase in Individual Alpha Peak Frequency. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9: 695. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00695. PMID: 26779005.
97. Gutmann B., Mierau A., Hülzdünker T., Hildebrand C., Przyklenk A., Hollmann W. Effects of physical exercise on individual resting state EEG alpha peak frequency. *Neural Plast.* 2015; 2015: 1–6. DOI: 10.1155/2015/717312. PMID: 25759762.
98. Gutmann B., Zimmer P., Hülzdünker T., Lefebvre J., Binneböbel S., Oberste M. The effects of exercise intensity and post-exercise recovery time on cortical activation as revealed by EEG alpha peak frequency. *Neurosci Lett.* 2018; 668: 159–163. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.01.007. PMID: 29329910.
99. Sadaghiani S., Scheeringa R., Lehongre K., Morillon B., Giraud A-L., Kleinschmidt A. Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.* 2010; 30: 10243–10250. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1004-10.2010. PMID: 20668207.
100. Christie S., Di Fronso S., Bertollo M., Werthner P. Individual Alpha Peak Frequency in Ice Hockey Shooting Performance. *Front Psychol.* 2017; 8: 762. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00762. PMID: 28559868.
101. Zhang Y., Lu Y., Wang D., Zhou C., Xu C. Relationship between individual alpha peak frequency and attentional performance in a multiple object tracking task among ice-hockey players. *PLoS One.* 2021; 16 (5): e0251443. DOI: 10.1371/journal.pone.0251443.
102. Faubert J. Professional athletes have extraordinary skills for rapidly learning complex and neutral dynamic visual scenes. *Sci Rep.* 2013; 3: 1154. DOI: 10.1038/srep01154.
103. Hülzdünker T., Mierau A. Visual Perception and Visuomotor Reaction Speed Are Independent of the Individual Alpha Frequency. *Front Neurosci.* 2021; 8: 15. DOI: 10.3389/fnins.2021.620266. PMID: 33897344. MCID: PMC8060564.

**Information about the authors**

**Balioz Natal'ya Vladimirovna**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Laboratory of Body Functional Reserves, Scientific Research Institute of Neuroscience and Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov St., 4; e-mail: balioznv@neuronm.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5482-5986>.

**Arkhipova Elizaveta Evgen'evna**, Postgraduate Student, Novosibirsk State University of Economics and Management. 630099, Russia, Novosibirsk, Kamenskaya St., 56; e-mail: eliz.ev.ar@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2599-5214>.

**Mozolevskaya Natal'ya Vladimirovna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Psychology and Pedagogy, Novosibirsk State University of Economics and Management. 630099, Russia, Novosibirsk, Kamenskaya St., 56; e-mail: Mozolevskaya@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1108-0105>.

**Krivoshchekov Sergey Georgievich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Functional Reserves of the Body, Scientific Research Institute of Neuroscience and Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov St., 4; Novosibirsk State University of Economics and Management. 630099, Russia, Novosibirsk, Kamenskaya St., 56; e-mail: krivoschokovsg@neuronm.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2306-829X>.

**For citation**

Balioz N.V., Arkhipova E.E., Mozolevskaya N.V., Krivoshchekov S.G. Elektroentsefalograficheskie markery funktsional'nogo sostoyaniya tsentral'noy nervnoy sistemy v sportivnoy praktike [Electroencephalographic markers of CNS functional state in sport]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 3: 30–48. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-30-48 (in Russian).

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-06[616-07-616-01/-099]

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-49-66

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И СТРАТИФИКАЦИЯ ЕЕ СТАДИЙ

О.Л. Арямкина<sup>1</sup>, А.Ю. Биек<sup>1,2</sup>, А.Р. Сайтов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры  
«Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия;

<sup>2</sup>БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры  
«Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Россия

*Цель* – определить значение гипераммониемии для диагностики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных с метаболически ассоциированной коморбидной патологией.

*Материалы и методы.* Проведено одномоментное когортное рандомизированное исследование по изучению НАЖБП у больных с метаболически ассоциированной патологией – СД 2-го типа, ожирением, артериальной гипертензией, ИБС, дислипидемией. Обследовано 96 больных, подразделенных на 3 подгруппы: пациенты с НАЖБП на стадиях стеатоза (n=33), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (n=47) и цирроза печени (ЦП) (n=16), установленные впервые. Для диагностики НАЖБП дополнительно применены неинвазивные методы – калькуляторы определения фиброза печени APRI, FIB4, NAFLD fibrosis score; для диагностики печеночно-клеточной недостаточности – оценка содержания аммиака в капиллярной крови. Статистическая обработка проведена параметрическими и непараметрическими методами, корреляционным и кластерным анализом с помощью пакета Statistica 10.0, рассчитано отношение шансов (ОШ).

*Результаты.* У больных в возрасте 64,2±0,85 года с соотношением женщин и мужчин 64,9 % и 35,1 %, с индексом коморбидности М. Чарлсон 4,57±0,12 балла метаболический синдром (МС) в 100 % случаев представлен СД 2-го типа, у 2/3 – инсулинозависимым; АГ, у трети – на III стадии; в 87,5 % случаев – ожирением; в 90,6 % – ИБС и в 100 % – НАЖБП на стадии стеатоза (34,4 %), НАСГ (49 %) и ЦП (16,6 %) с малосимптомным течением. По дополнительным критериям (результатам NFS) у 52,1 % пациентов диагностирован фиброз F<sub>3</sub>–F<sub>4</sub> стадии, у 47,9 % – F<sub>2</sub>; у 91,7 % – гипераммониемия (ГАЕ) до 111,1±4,86 (101,3–120,7) мкмоль/л. ГАЕ нарастала от стадии стеатоза до стадии НАСГ и ЦП, коррелировала со степенью фиброза печени, активностью гепатита и ключевыми критериями МС. Применение калькулятора NFS и диагностика ГАЕ позволили стратифицировать стадии неалкогольной жировой болезни печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стратификация стадий, гипераммониемия, метаболический синдром, коморбидность.

**Введение.** Сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС)), ожирение и сахарный диабет (СД) 2-го типа / инсулинорезистентность являются первопричинами формирования ведущего квартета метаболического

синдрома (МС) [1–3]. Метаболический синдром представляет собой коморбидную патологию, число составляющих которой во всем мире непрерывно увеличивается [4, 5]. В квинтет МС входит неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В мире и в России за-

болеваемость НАЖБП среди взрослого населения составляет 24–33 %. Этот показатель прогрессивно растет и в 2023 г. достиг значений 4613 новых случаев на 100 000 населения [5–9]. Стадиями прогрессирования заболевания являются стеатоз, стеатогепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. В настоящее время доказана взаимосвязь между фиброзированием печени и сердечно-сосудистыми событиями [10]. Актуальность проблем сердечно-сосудистой и гастроэнтерологической патологии обусловлена их вхождением в десятку лидирующих причин смерти. В период с 1990 г. по 2019 г. рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (1-е место) и заболеваний печени (10-е место) достиг 53,77 % и 45,54 % соответственно [11].

Истинную картину заболеваемости и распространенности НАЖБП сегодня определить крайне сложно, так как в МКБ отсутствуют четкие шифры данного заболевания, но по эпидемическому росту основных проявлений МС – ожирения и СД 2-го типа – можно предположить увеличение числа больных НАЖБП. Данная патология печени характеризуется малосимптомным течением, и ее диагностика требует исключения других этиологических форм стеатогепатита – алкогольного, лекарственного и хронического гепатита С. Особенно сложно дифференцировать НАЖБП с лекарственным гепатитом ввиду необходимости лечения в первую очередь метаболически ассоциированной эндокринной и сердечно-сосудистой патологии, атерогенной дислипидемии, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности [12–15]. Накопленные данные, свидетельствующие о системности и многофакторности этиопатогенеза данного хронического заболевания печени, позволили к 2020 г. сформировать экспертное консенсусное понятие – МАЖБП: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease) [9, 16–22].

Среди жителей северных широт ожирение, проблемы СД 2-го типа и артериальной гипертензии приобретают все большее значение, поскольку, например, в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре показатели

распространенности этих заболеваний превышают общероссийские значения [23, 24].

Определение стадии НАЖБП по наличию и выраженности в ней фиброза, в первую очередь неинвазивными методами, является чрезвычайно важным как для установления собственно диагноза данного заболевания, так и для мониторинга состояния пациентов [7–9, 12–15]. Оценку выраженности синдромов поражения печени, в т.ч. печеночно-клеточной недостаточности, необходимо проводить у больных с метаболически ассоциированной коморбидностью. Анализ параметров цитолиза, холестаза и желтухи при НАЖБП позволяет дифференцировать стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени (ЦП), а изучение маркеров нарушения азотистого обмена, в частности повышенного содержания аммиака, – выявлять этиологию, патогенез и степень гипераммониемии (ГАЕ), что важно для контроля за лечением данных коморбидных больных [25, 26].

**Цель исследования.** Определить значение гипераммониемии для диагностики неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболически ассоциированной коморбидной патологией.

**Материалы и методы.** Работа проведена в 2019–2021 гг. по плану НИР кафедры внутренних болезней БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» на клинической базе университета в БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница» с соблюдением требований биомедицинской этики и законодательства РФ. Дизайн исследования: когортное одномоментное рандомизированное исследование, проведенное методом сплошной выборки, посвященное диагностике НАЖБП у пациентов с метаболическим синдромом. Критерий включения – больные с метаболически ассоциированной коморбидной патологией; критерий исключения – хронический гепатит иной этиологии (вирусной, аутоиммунной, алкогольной, лекарственной).

Обследованы 96 пациентов с метаболическим синдромом, госпитализированных преимущественно в эндокринологическое отделение с диагнозом СД 2-го типа, у которых, кро-

ме оценки коморбидности по числу сопутствующих заболеваний и расчета индекса коморбидности М. Чарлсон (ИКЧ), проводился поиск НАЖБП (K76.0. Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках). Референтную группу, сформированную для определения аммиака в крови, составил 21 здоровый человек. Диагнозы СД 2-го типа, ожирения, АГ, ИБС, хронической болезни почек (ХБП) и НАЖБП устанавливались по стандартным критериям данной формы хронического заболевания печени и патологий метаболического синдрома в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

Все 96 пациентов имели НАЖБП и были подразделены на 3 подгруппы: 1-ю группу составили пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза (n=33), 2-ю – на стадии НАСГ (n=47), 3-ю – на стадии ЦП (n=16). Возраст больных варьировал от 34 до 82 лет и в среднем составлял  $64,2 \pm 0,85$  (95 % ДИ: 62,5–65,8) года; соотношение женщин и мужчин – 64,9/35,1.

Анализировались гендерно-возрастные параметры в соответствии со стратификацией возраста ВОЗ (2020), показатели трофологического статуса по ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Метаболический синдром диагностировался в случае сочетания абдоминального ожирения (окружность талии  $>80$  см у женщин и  $>94$  см у мужчин) с двумя и более следующими дополнительными признаками: АГ, триглицериды  $\geq 1,7$  ммоль/л, ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л, ЛПВП  $<1,0$  ммоль/л у мужчин и  $<1,2$  ммоль/л у женщин, гипергликемия натощак (уровень глюкозы  $\geq 6,1$  ммоль/л) и/или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через два часа после глюкозотолерантного теста в пределах 7,8–11,1 ммоль/л) [1–4, 27, 29].

С учетом повсеместного прогрессивного увеличения числа больных с НАЖБП оценивались клинико-лабораторные маркеры гепатита: цитолиз, мезенхимальное воспаление, холестаза, желтуха, печеночно-клеточная (белково-синтетическая) недостаточность, в т.ч. при МС [28, 29]. Для этого, кроме протромбина и альбуминов, определялся аммиак в капиллярной крови фотометрическим методом на портативном приборе Pocket Chem VA PA-4140 (Arkray, Япония) с использованием

тест-полосок с оценкой результата в течение 200 с [25, 26]. Устанавливались активность (параметры цитолитического синдрома – АЛТ, АСТ), тяжесть (фибротическая перестройка по данным неинвазивных калькуляторов) и стадия НАЖБП (стеатоз, НАСГ, ЦП) [4, 7–9, 12–15, 22, 27]. Общеклинические и биохимические исследования проводились на аппаратах экспертного класса: автоматических анализаторах IRIS серии iQ200 (США), AUTION MAX AX-4030 (Япония) с тест-полосками, Aution Sticks 10EA Arkray (Япония); гематологическом анализаторе Cell-Dyn Ruby, Abbott (Россия) с лизирующим WBC реагентом UBG-Lyse для анализатора Cell-Dyn Ruby (США), лизирующим CNfreeHGB/NOС реагентом (США); биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU 680 (США) с реагентами (Германия).

Инструментальными методами (УЗИ) определялись размеры и структура паренхиматозных абдоминальных органов, в первую очередь печени и селезенки, наличие стеатоза печени. При помощи ультразвуковой эластометрии печени на аппарате FibroScan® 530 Compact с ультразвуковым датчиком (M+) (Echosens, Франция) по запатентованной технологии VCTE (Vibration-controlled Transient elastography) устанавливалось наличие фиброза и его степень по плотности печеночной ткани методом фибросканирования в соответствии с параметрами L. Castera: до 5,8 кПа – фиброза нет – стадия F<sub>0</sub>; от 5,9 до 7,2 кПа – стадия F<sub>1</sub>; от 7,3 до 9,5 кПа – стадия F<sub>2</sub>; от 9,6 до 12,5 кПа – стадия F<sub>3</sub>; более 12,5 кПа – стадия F<sub>4</sub>. Эта классификация сопоставима с градацией степени фиброза (F) по системе METAVIR: F<sub>0</sub> – отсутствие фиброза; F<sub>I</sub> – портальный фиброз без формирования септ во круг триады; F<sub>II</sub> – портальный фиброз, единичные септы; F<sub>III</sub> – портальный массивный фиброз, множественные септы; F<sub>IV</sub> – массивный фиброз или цирроз печени. Также применялись неинвазивные калькуляторы APRI, FIB<sub>4</sub>, NAFLD fibrosis score [5–7]. APRI-тест использует соотношение АСТ к числу тромбоцитов; диагностическая значимость теста составляет 68,4–83 %. FIB<sub>4</sub> устанавливает стадию фиброза печени на основании возраста, уровней АСТ, АЛТ, тромбоцитов с достовер-

ностью 80–90 %; NAFLD fibrosis score – по комплексу параметров, заложенных в онлайн-калькулятор <http://www.naflscore.com>, с диагностической чувствительностью 67 % и специфичностью 97 %. Значения NALD fibrosis score, меньшие -1,455, свидетельствуют об отсутствии фиброза, от -1,455 до 0,675 – о фиброзе на стадии F<sub>I</sub>–F<sub>II</sub>, >0,675 отражают F<sub>III</sub>–F<sub>IV</sub> стадии фиброза, или выраженный фиброз, или цирроз печени [7–9, 12–16].

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) оценивалась по значениям теста Рейтана: ее отсутствие определялось при выполнении теста менее чем за 40 с, латентная стадия – при 41–60 с, ПЭ I–II стадии – при 61–90 с, ПЭ II стадии – при 91–120 с, ПЭ III стадии – при >120 с.

Содержание аммиака в референтной группе составляло 36,7±2,85 (95 % ДИ: 30,8–42,6) мкмоль/л и не превышало 54 мкмоль/л, что соответствует нормоаммониемии. При этом уровень аммиака более 55 мкмоль/л свидетельствует о ГАЕ.

Весь фактический материал обрабатывался в программе Statistica 10.0 с использованием параметрических и непараметрических методов, частотного, корреляционного и кластерного видов анализа. Рассчитывались 95 %

доверительный интервал (95 % ДИ) – confidence interval (CI), отношение шансов (ОШ) – odds ratio (OR), 95 % и 99 % значимость различий при p<0,05 и p<0,001 соответственно. При сравнении подгрупп пациентов со стеатозом и НАСГ использовался параметр p<sub>1</sub>, стеатозом и ЦП – p<sub>2</sub>, НАСГ и ЦП – p<sub>3</sub>.

**Результаты и обсуждение.** При оценке гендерно-возрастных параметров, трофологического статуса по наличию ожирения и ИМТ было установлено (табл. 1), что возраст пациентов с 99 % вероятностью возрастал от стадий стеатоза и НАСГ до стадии цирроза печени (p<sub>1</sub>=0,1806; p<sub>2</sub>=0,0000; p<sub>3</sub>=0,0000). Соотношение женщин и мужчин в целом не различалось ( $\chi^2=2,39$ ; p=0,1223). Однако среди больных НАЖБП на стадии стеатоза преобладали мужчины ( $\chi^2=9,87$ ; p=0,0017), а на стадии НАСГ – женщины ( $\chi^2=9,57$ ; p=0,0020). Число больных НАЖБП с ожирением было значительно большим, чем с избыточной массой тела (p=0,0000), и возрастало от стадии стеатоза к стадиям НАСГ и цирроза печени (p<sub>1</sub>=0,0000). Степень ожирения также увеличивалась с углублением патологии (p<sub>1</sub>=0,1722; p<sub>2</sub>=0,0000; p<sub>3</sub>=0,0000).

Таблица 1

Table 1

**Гендерно-возрастные параметры и нутритивный статус при метаболически ассоциированной неалкогольной жировой болезни печени (n=96)**

**Gender-Age Parameters and Nutritional Status in Metabolically Associated Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (n=96)**

Группа Group	Мужчины Males	Женщины Females	Возраст, лет Age	Ожирение, % Obesity	ИМТ по Кетле, кг/м <sup>2</sup> BMI (Quetelet index), kg/m <sup>2</sup>
Стеатоз Steatosis (n=33)	28	5	61,2±1,13 (95 % CI: 58,6–63,8)	72,7	33,8±0,48 (95 % CI: 32,8–34,8)
	$\chi^2=9,87$ p=0,0017				
НАСГ Non-alcoholic steatohepatitis (n=47)	10	37	63,2±1,08 (95 % CI: 61,0–65,4)	93,6	35,9±0,62 (95 % CI: 34,7–37,2)
	$\chi^2=9,57$ p=0,0020		p <sub>1</sub> =0,1806	p <sub>1</sub> =0,0059	p <sub>1</sub> =0,1722
ЦП Liver cirrhosis (n=16)	-	16	72,9±1,9 (95 % CI: 68,9–76,9)	100	43±1,93 (95 % CI: 38,9–41,1)
			p <sub>2</sub> =0,0000; p <sub>3</sub> =0,0000		p <sub>2</sub> =0,0000 p <sub>3</sub> =0,0000

Группа Group	Мужчины Males	Женщины Females	Возраст, лет Age	Ожирение, % Obesity	ИМТ по Кетле, кг/м <sup>2</sup> BMI (Quetelet index), kg/m <sup>2</sup>
Итого Total	38 (39,6 %)	58 (60,4 %)	-	84 (87,5 %)	-
	$\chi^2=2,39$ p=0,1223			p=0,0000	

В ходе исследования было установлено, что ИКЧ увеличивался с возрастанием степени НАЖБП: при стеатозе –  $4,4 \pm 0,2$  (95 % ДИ: 4,0–4,7) балла, при НАСГ –  $4,5 \pm 0,2$  (95 % ДИ: 4,13–4,8) и при ЦП –  $5,25 \pm 0,34$  (95 % ДИ: 4,5–6,0) ( $p_1=0,8080$ ;  $p_2=0,0277$ ;  $p_3=0,0450$ ), в среднем составляя  $4,57 \pm 0,12$  (95 % ДИ: 4,33–4,8) балла и свидетельствуя о наличии у всех обследованных высокой коморбидности.

Составляющей метаболического синдрома являлся увеличенный объем талии (у мужчин –  $118,6 \pm 1,71$  (95 % ДИ: 115,2–122,1) см, min – 103 см, max – 140 см; у женщин –  $119,0 \pm 1,44$  (95 % ДИ: 116,1–121,9), min – 102 см, max – 145 см), позволивший вместе с ИМТ по Кетле диагностировать ожирение I, II, III степеней соответственно у 31 (32,3 %), 38 (39,6 %), 14 (14,6 %) пациентов и избыточную массу тела у 13 (13,5 %) чел. Межгрупповые различия по критериям Манна – Уитни были установлены между группами пациентов с НАСГ и стеатозом ( $U_1=4,5788$ ;  $p_1=0,0000$ ) и с ЦП и НАСГ ( $U_3=3,7961$ ;  $p_3=0,0001$ ). Таким образом, с 95 % вероятностью доказана прогностическая роль ожирения в развитии метаболически ассоциированной НАЖБП (ОШ  $2,86 \pm 0,31$ ; 95 % ДИ: 1,56–5,25;  $p < 0,05$ ).

Важной этиопатогенетической составляющей МС является СД 2-го типа, который был диагностирован у всех 96 больных, причем 70,8 % из них находились на инсулинотерапии. Продолжительность течения СД 2-го типа варьировала от 1 до 27 лет и в среднем составляла  $12,8 \pm 0,6$  (95 % ДИ: 11,6–14,0) года. Уровень гликемии у пациентов достигал  $17,2 \pm 0,38$  (95 % ДИ: 16,4–18) ммоль/л (min – 10,2 ммоль/л, max – 29,2 ммоль/л), содержание гликированного Hb –  $12,0 \pm 0,25$  (95 % ДИ: 11,5–12,5) % (min – 6,9 %, max – 18,3 %). При этом анализ межгрупповых различий по критерию Манна – Уитни выявил разницу лишь в

длительности течения СД 2-го типа на стадиях НАСГ и стеатоза печени ( $U_1=3,5868$ ;  $p_1=0,0002$ ) и стадии ЦП по сравнению с НАСГ ( $U_3=4,5002$ ;  $p_3=0,0000$ ).

Сердечно-сосудистые заболевания как составляющие метаболически ассоциированной коморбидности у обследуемых были представлены: 1) АГ в 100 % случаев, в т.ч. в каждом третьем случае (32,3 %) – АГ осложненного течения: в анамнезе острые нарушения мозгового кровообращения (14 (14,6 %)), острый коронарный синдром – острый инфаркт миокарда (17 (17,7 %)); продолжительность течения АГ составляла 28–35 лет:  $22,4 \pm 0,67$  (95 % ДИ: 19,2–22,4) года; 2) ИБС – 87 (90,6 %) случаев на момент обследования, включающей, кроме постинфарктного кардиосклероза, стенокардию и сердечную недостаточность; продолжительность течения по анамнезу – до 16 лет:  $13,7 \pm 0,45$  (95 % ДИ: 11,9–15,2) года; 3) атеросклерозом иных локализаций – 18 (18,8 %) случаев, преимущественно брахицефальных артерий с клиникой цереброваскулярной болезни.

Хроническая почечная недостаточность как осложнение сахарного диабета (микро- и макроангиопатии) и АГ диагностировалась более чем у половины пациентов (55 (57,3 %)) на стадии С3а–С3b–СIV (13 (13,5 %)) с уровнем СКФ  $46,9 \pm 2,9$  (95 % ДИ: 40,5–53,2) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (min – 16,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, max – 58,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В рамках кардиоваскулярного континуума у 14 (14,6 %) пациентов была выявлена анемия с Hb  $112,2 \pm 2,7$  (95 % ДИ: 106,4–118,0) г/л.

Пятый компонент МС – НАЖБП – диагностировался по клинико-лабораторным показателям гепатита, которые характеризовались следующими изменениями, согласующимися с данными литературы [4, 5, 12–16, 22, 27–29]. Маркеры цитолиза – АЛТ и АСТ – превышали референсные значения в  $2,73 \pm$

$\pm 0,53$  (95 % ДИ: 1,64–3,8) и  $2,5 \pm 0,4$  (95 % ДИ: 1,63–3,3) раза соответственно, маркер холестаза ГГТП повышался до  $151,1 \pm 9,2$  (95 % ДИ: 105,1–196,8)  $\mu\text{л}$ , тогда как уровень щелочной фосфотазы составлял  $111,9 \pm 12,2$  (95 % ДИ: 95,1–119,9)  $\mu\text{л}$ . У 21 (21,8 %) пациента определена паренхиматозная желтуха с содержанием билирубина от 21,7 до 25,3  $\mu\text{моль/л}$ . Более чем в трети случаев (34 (35,4 %)) выявлена гипоальбуминемия сложного генеза со значениями  $33,7 \pm 0,4$  (95 % ДИ 32,9–34,6)  $\text{г/л}$ , однако ее следовало отнести и к печеночно-клеточной недостаточности, так как были диагностированы и иные параметры данного синдрома, в частности тест связи чисел, или тест Рейтана, составил  $79,7 \pm 2,64$  (95 % ДИ: 74,4–84,9) с. Латентная стадия энцефалопатии была определена у 32 (33,3 %) пациентов, I–II стадия – у 25 (26,1 %), II – у 33 (34,4 %) и III – у 6 (6,2 %) чел. У больных НАЖБП на стадии стеатоза значение теста Рейтана достигло  $50,7 \pm 1,1$  (95 % ДИ: 48,5–53,0) с (латентная стадия), при НАСГ –  $89,0 \pm 2,28$  (95 % ДИ: 84,4–93,6) с (I–II стадия), при ЦП –  $112,0 \pm 3,4$  (95 % ДИ: 104,8–119,2) с (II и III стадии энцефалопатии), что доказывает ведущую роль повреждения печени в развитии синдрома энцефалопатии и печеночно-клеточной недостаточности.

У 47 больных НАСГ и 16 больных ЦП методом фибросканирования были верифицированы стадии F<sub>2</sub>–F<sub>4</sub> фиброза печени по шкале METAVIR, что соответствует стадиям хронического гепатита (F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>) и стадии цирроза печени (F<sub>4</sub>). Использование неинвазивных калькуляторов фиброза печени показало, что 50 (52,1 %) пациентов с НАЖБП со значениями NAFLD Fibrosis Score 0,675 и более имеют фиброз на стадии F<sub>3</sub>–F<sub>4</sub>, 46 (47,9 %) больных – на стадии F<sub>2</sub>. Значение, полученное в тесте FIB<sub>4</sub>, составило  $4,06 \pm 0,13$  (95 % ДИ: 3,76–4,4), варьируя от 3,6 до 5,01, что соответствует F<sub>3</sub>–F<sub>4</sub> стадии фиброза, лишь у 12 (12,5 %) больных; у остальных 84 пациентов показатель

располагался в интервале от 0,1 до 2,96, что отражает малую вероятность значимого фиброза печени. В каждом 10-м (10 (10,4 %)) обследовании APRI TEST превышал значение 1,0, что соответствует наличию фибротической перестройки в печени. Следует отметить, что данные неинвазивных калькуляторов совпали с данными эластографии печени.

Также определялись параметры печеночно-клеточной недостаточности. Кроме концентрации альбуминов в сыворотке крови и теста Рейтана, изучалось содержание аммиака, являющегося конечным продуктом обмена азотсодержащих веществ и обладающего нейротоксическим эффектом. Наиболее активным продуцентом аммиака является печень; в норме он удаляется из организма с мочой в виде мочевины [25, 26, 30–38]. Повышение содержания аммиака в крови свидетельствует о нарушении его катаболизма. Гипераммониемия является проявлением энцефалопатии, свидетельствует о нарушении белково-синтетической функции печени – синдроме печеночно-клеточной недостаточности и связана с воспалением в печени и, возможно, с ее фибротической перестройкой [33–38].

В исследовании изучались нарушения белкового обмена при приобретенной патологии печени – НАЖБП – на уровнях печеночной и внепеченочной портальной гипертензии у больных ЦП в соответствии с положением трех клинических рекомендаций «Консенсус «Гипераммониемия у взрослых» [26].

Нарушения белкового и азотистого обмена оценивались по содержанию аммиака, общего белка, мочевины, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови больных НАЖБП (табл. 2). Средние значения общего белка, альбуминов, мочевины, креатинина и мочевой кислоты у пациентов были в пределах референсных, варьируя соответственно от 62 до 83  $\text{г/л}$ , от 32 до 48  $\text{г/л}$ , от 3,2 до 20,7  $\text{ммоль/л}$ , от 46 до 223  $\mu\text{моль/л}$  и от 151 до 790  $\text{ммоль/л}$ .

Таблица 2  
Table 2

**Параметры белкового и азотистого обмена (n=96)**  
**Parameters of Protein and Nitrogen Metabolism (n=96)**

Показатель	Значение (M±m, 95 % ДИ) Value (M±m, 95 % CI)
Общий белок, г/л Total protein, g/l	71,5±0,5 (70,5–72,5)
Альбумины, г/л Albumin, g/l	39,1±0,3 (38,4–39,7)
Альбумины снижены, г/л (n=13; 13,5 %) Low albumin, g/l (n=13; 13,5 %)	33,7±0,37 (32,9–34,6)*
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	6,62±0,06 (6,08–7,15)
Мочевина повышена, ммоль/л (n=31; 32,3 %) High urea value, mmol/l (n=31; 32,3 %)	9,2±0,47 (8,9–10,2)*
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mkmol/l	97,3±2,2 (92,9–101,7)
Креатинин повышен, мкмоль/л (n=61; 63,5 %) High creatinine level, mkmol/l (n=61; 63,5 %)	107,6±2,35 (102,9–112,3)*
Мочевая кислота, ммоль/л Uric acid, mmol/l	355,3±13,4 (328,5–382,0)
Мочевая кислота повышена, ммоль/л (n=35; 36,4 %) High uric acid level, mmol/l (n=35; 36,4 %)	459,1±22,2 (413,8–504,3)*
Аммиак, мкмоль/л Ammonia, mkmol/l	103,6±4,7 (94,3–113,0)*
Аммиак повышен, мкмоль/л (n=88; 91,7 %) High ammonia level, mkmol/l (n=88; 91,7 %)	111,1±4,86 (101,3–120,7)*

**Примечание.** \* – сравнение с нормой.

**Note.** \* compared with the norm.

Вместе с тем у каждого седьмого больного (13,5 %) наблюдалась гипоальбуминемия, что отражает нарушение белково-синтетической функции печени и потерю белка с мочой в рамках кардиоренального континуума. Содержание альбуминов в сыворотке крови составляло 33,7±0,37 (95 % ДИ 32,9–34,6) г/л. Азот мочевины (мочевина) оказался повышенным более чем в трети случаев (32,3 %), что также свидетельствует о повреждении почек и, возможно, о потере массы тела на фоне прогрессирующего фиброза печени. При этом гиперкреатининемия у 63,5 % больных указывает на ХБП, о которой сказано выше. Таким образом, у больных с МС выявлены сложные многокомпонентные нарушения белкового обмена, в т.ч. подтверждающие критерии НАЖБП по

синдрому печеночно-клеточной недостаточности.

ГАЕ как еще один маркер печеночно-клеточной недостаточности диагностирована у 88 (91,7 %) пациентов с МАЖБП с максимальным значением 226 мкмоль/л и средним значением 111,1±4,86 (95 % ДИ: 101,3–120,7) мкмоль/л, что с 99 % вероятностью выше референсных значений, составляющих 36,7±13,1 (p=0,0000). Уровень аммиака 77,8±1,62 (95 % ДИ: 74,5–81) мкмоль/л у 46 (52,9 %) пациентов соответствовал легкой степени ГАЕ, 136±5,73 (95 % ДИ: 124,4–177,7) мкмоль/л у 32 (36,9 %) пациентов – средней тяжести и 206,4±3,52 (95 % ДИ: 201,8–215) мкмоль/л у 9 (10,2 %) чел. – тяжелой гипераммониемии (рис. 1).



**Рис. 1.** Степени тяжести гипераммониемии при МАЖБП

**Fig. 1.** Hyperammonemia severity in metabolic associated fatty liver disease

При стратификации содержания аммиака у больных МАЖБП с ГАЕ по стадиям заболевания (табл. 3) было установлено, что значения ГАЕ возрастают от стадии стеатоза печени до стадий НАСГ у 95,7 % пациентов и до ЦП в 100 % случаев. В настоящее время единого подхода к оценке данного синдрома у гепато-

логических больных нет, а исследователи отмечают его значение преимущественно на стадии цирроза печени невирусной и вирусной этиологии [24, 25, 30–38] и связывают чаще всего с ожирением и инсулинорезистентностью [34]. Нами же были обследованы больные с МС без установленного диагноза НАЖБП.

*Таблица 3*

*Table 3*

**Содержание аммиака в крови при метаболически ассоциированной жировой болезни печени, мкмоль/л (n=96)**

**Ammonia level in blood in metabolically associated non-alcoholic fatty liver disease (n=96), (mmol/l)**

Группа больных Group of patients	Содержание аммиака Ammonia level	p
На стадии стеатоза (n=33) Steatosis (n=33)	75,5±4,04 (67,3–83,8)	p <sub>N</sub> =0,0000
Аммиак повышен (n=27; 81,8 %) Increased ammonia level (n=27; 81,8 %)	83,6±4,14 (75,1–92,2)	p <sub>N</sub> =0,000
На стадии неалкогольного стеатогепатита (n=47) Non-alcoholic steatohepatitis (n=47)	102,4±5,8 (90,7–114,1)	p <sub>N</sub> =0,000 p <sub>1</sub> =0,0004
Аммиак повышен (n=45; 95,7 %) Increased ammonia level (n=45; 95,7 %)	104,7±5,8 (92,9–116,5)	p <sub>N</sub> =0,000
На стадии цирроза печени (n=16) Liver cirrhosis (n=16)	165,2±10,2 (143,3–187,1)	p <sub>N</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,0000 p <sub>3</sub> =0,0000

**Примечание.** p<sub>N</sub> – сравнение с нормой.

**Note.** \* compared with the norm.

Выявленные нами данные позволяют заподозрить НАЖБП уже на ее ранних стадиях у лиц с МС без изменений в биохимических пробах печени и требовать исследования пе-

чени на наличие фиброза – изначально с применением неинвазивных калькуляторов, а при сочетании ГАЕ с подозрением на фиброз (при положительных тестах) – проведения эласто-

метрии. Особенно важно диагностировать ГАЕ в сочетании с фиброзом печени по данным неинвазивных калькуляторов, в первую очередь NAFLD fibrosis score как самого информативного.

Анализ межгрупповых различий методом Манна – Уитни выявил и подтвердил значимость нарастания значений аммиака при МАЖБП от стадии стеатоза к стадии стеатогепатита и далее к стадии цирроза печени ( $U_1=3,3685$ ,  $p_1=0,0005$ ;  $U_2=5,3658$ ,  $p_2=0,0000$ ;  $U_3=4,4316$ ,  $p_3=0,0000$ ). Установлено, что ГАЕ у больных НАЖБП на стадии НАСГ является прогностически значимым фактором (ОШ  $7,2\pm 0,83$ ; 95 % ДИ: 1,38–37,5;  $p<0,05$ ). Установлены взаимосвязи средней силы между ГАЕ и женским полом ( $r=0,3725$ ;  $p=0,0000$ ), ИМТ по Кетле ( $r=0,4698$ ;  $p=0,0000$ ), ожирением ( $r=0,4580$ ;  $p<0,05$ ), его стадией ( $r=0,4698$ ;  $p=0,0000$ ), гиперлипидемией низкой плотности ( $r=0,4442$ ;  $p<0,05$ ), маркерами цитолиза – с АЛТ ( $r=0,3350$ ;  $p=0,001$ ) с кратностью повышения фермента ( $r=0,3056$ ;  $p<0,05$ ), АСТ ( $r=0,4426$ ;  $p=0,0000$ ) с кратностью ее повышения ( $r=0,3358$ ;  $p<0,05$ ), определяющими обострение воспаления в печени при НАЖБП или его активность ( $r=0,3967$ ;  $p=0,0000$ ), выявленной сонологически степенью стеатоза печени ( $r=0,2216$ ;  $p<0,05$ ), а также сильные связи с синдромом сердечной недостаточности ( $r=0,9112$ ;  $p=0,031$ ) и средние со значениями СКФ ( $r=0,3114$ ;  $p=0,002$ ).

Установленные достоверные обратные взаимосвязи средней силы между ГАЕ и содержанием тромбоцитов ( $r=-0,3184$ ;  $p=0,0020$ ) могут отражать формирование и/или прогрессирование синдрома портальной гипертензии. Оказалось, что чем выше содержание аммиака в крови больных, тем ниже содержание фибриногена, что подтверждено обратной зависимостью ( $r=-0,6139$ ;  $p=0,0028$ ) и свидетельствует об усугублении печеночно-клеточной недостаточности и подтверждается взаимосвязью с энцефалопатией ( $r=0,5369$ ;  $p=0,0000$ ) с 99 % вероятностью. Энцефалопатия встречалась по нарастающей чаще при МАЖБП от стадии стеатоза к стадии НАСГ и далее к стадии ЦП ( $U_1=7,5768$ ,  $p=0,0000$ ;  $U_2=5,6178$ ,  $p_2=0,0000$ ;  $U_3=4,2160$ ,  $p_3=0,0000$ ). Оказались

достоверными и взаимоотношения между ГАЕ и фибротической перестройкой печени по параметрам неинвазивных калькуляторов – APRI ( $r=0,4311$ ;  $p=0,0010$ ), FIB<sub>4</sub> ( $r=0,3862$ ;  $p=0,0040$ ), NAFLD Fibrosis Score ( $r=0,3584$ ;  $p=0,0070$ ).

Все вышесказанное подтверждается данными кластерного анализа. Совокупность астенизации, гипоальбуминемии, повышения значений в тесте Рейтана с гипераммониемией является дополнительным и важнейшим критерием печеночно-клеточной недостаточности при НАЖБП у больных с МС (абдоминальным ожирением, СД 2-го типа, кардиоваскулярной патологией, кардиоренальными взаимоотношениями на фоне атерогенной дислипидемии), что продемонстрировано в кластерах и субкластерах у 96 больных и подтверждено взаимосвязями печеночно-клеточной недостаточности с содержанием аммиака и составляющих всего диагностического комплекса при МС и НАЖБП.

При проведении настоящего исследования уточнена роль нарушений белкового и азотистого обменов, в первую очередь гипераммониемии, в клинической картине МАЖБП – от ее формирования до прогрессирования через стадии НАСГ и ЦП, что подтверждается активностью воспаления в печени, печеночно-клеточной недостаточностью, прогрессирующей до стадии цирроза печени, в т.ч. в виде прямых корреляций с маркерами цитолиза, энцефалопатией, взаимосвязями с фибротической перестройкой печени.

**Заключение.** Таким образом, неалкогольная жировая болезнь печени, заболеваемость и распространенность которой в связи с эпидемиями ожирения, СД 2-го типа, метаболического синдрома во всем мире прогрессивно увеличивается, входящая в квинтет метаболически ассоциированных заболеваний, в первую очередь эндокринных (ожирения, СД 2-го типа) и сердечно-сосудистых (АГ и ИБС), является важной междисциплинарной проблемой современного здравоохранения. В диагностике НАЖБП первичного генеза, характеризующейся клинической малосимптомностью, но неуклонно прогрессирующим течением до стадий цирроза печени и первичной

гепатоцеллюлярной карциномы, формирующейся при метаболически ассоциированной коморбидной патологии в рамках кардиогепатологического континуума, множество вопросов остается открытым. Данное заболевание требует проведения дифференциации с гепатитом иной этиологии, в первую очередь со стеатогепатитом алкогольного, лекарственно-генеза и гепатитом С. Число больных с метаболическим синдромом в мире прогрессивно растет, а НАЖБП определяет параметры качества и продолжительности жизни больных в связи с ее прогрессированием на фоне кажущегося благополучия. В этой связи поиск дополнительных методов диагностики и мониторинга данного заболевания печени важен и своевременен. Применение неинвазивных калькуляторов, позволяющих ориентировочно оценить наличие и степень фиброза, определение аммиака в крови и собственно гипергаммониемии как еще одного важного маркера печеночно-клеточной недостаточности позволяют улучшить диагностику НАЖБП как на уровне амбулаторной, так и на уровне стационарной медицинской помощи.

На платформе «Врачи РФ» 28 июня 2023 г. был размещен проект Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при неалкогольной жировой болезни печени (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)», под-

готовленный Минздравом России 14.06.2023 для оказания первичной медико-санитарной помощи, специализированной медицинской помощи в условиях амбулаторного лечения, лечения в дневном стационаре и стационарно, регламентирующий объемы и частоту исследований, в котором прописаны ведение больных терапевтом и гастроэнтерологом, общеклинические и общетерапевтические биохимические анализы крови, анализ результатов УЗИ и эластометрии печени, проведение иммунологических тестов, МРТ и анализа гепатобиоптатов с коэффициентом 0,0033 ([https://vrachirf.ru/concilium/127372.html?utm\\_source=vrch&utm\\_medium=dstr\\_35&utm\\_campaign=msg\\_17344](https://vrachirf.ru/concilium/127372.html?utm_source=vrch&utm_medium=dstr_35&utm_campaign=msg_17344); Система ГАРАНТ). Однако полученные нами данные расширяют диагностические возможности при НАЖБП, позволяя ее заподозрить по результатам применения неинвазивных калькуляторов, в первую очередь NAFLD fibrosis score, выявления печеночно-клеточной недостаточности путем внедрения обязательного исследования капиллярной крови на аммиак, а выявленная гипергаммониемия в совокупности NAFLD fibrosis score позволяет стратифицировать стадии данного часто встречаемого хронического заболевания печени и проводить дальнейший поиск его клинико-диагностических маркеров, исключив гепатит иной этиологии, а также мониторить течение на фоне проводимой терапии.

*Работа проведена в рамках инициативной темы «Предикторы генеза развития, течения и исходов хронических и коморбидно протекающих соматических заболеваний» № АААА-А19-119062490051-6 БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», зарегистрированной в ЕГИСУ НИОКТР до 2022 г. и пролонгированной за № 123060100028-5 до 2025 г.*

Авторы выражают благодарность коллективу БУ ВО Ханты-Мансийского АО – Югры «Сургутский государственный университет» в лице ректора д-ра пед. наук, профессора Косенка Сергея Михайловича; коллективу медицинского института СурГУ в лице директора д-ра мед. наук, профессора Коваленко Людмилы Васильевны, коллективу кафедры внутренних болезней; коллективу БУ Ханты-Мансийского АО – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» в лице главного врача канд. мед. наук. Шестаковой Галины Никандровны и заместителя главного врача по терапевтической службе Сониной Светланы Николаевны.

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

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Арямкина О.Л.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Биек А.Ю., Сайтов А.Р.

Статистическая обработка данных: Биек А.Ю., Сайтов А.Р.

Анализ и интерпретация данных: Арямкина О.Л.

Написание и редактирование текста: Арямкина О.Л., Биек А.Ю.

## Литература

1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Лишута А.С. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (5): 757–764.
2. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А., Барбараиш О.Н., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Драпкина О.М., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Лила А.М., Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Миллер О.Н., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Рунихина Н.К., Сайганов С.А., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Уринский А.М., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56.
3. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараиш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лила А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66.
4. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом. Русский медицинский журнал. 2018; 1 (1): 34–40. URL: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nealkogolynaya\\_ghirovnaya\\_bolezny\\_pecheni\\_vzaimosvyazi\\_s\\_metabolicheskim\\_sindromom/#ixzz872Tqf2ro](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nealkogolynaya_ghirovnaya_bolezny_pecheni_vzaimosvyazi_s_metabolicheskim_sindromom/#ixzz872Tqf2ro) Under Creative Commons License: Attribution (дата обращения: 23.03.2023).
5. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 1 (10): 57–65.
6. Le M.H. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. Journal of Hepatology. 2023; 79 (2): 287–295. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.040.
7. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Айламазян Э.К., Власов Н.Н., Гриневич В.Б., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Хорошнина Л.П., Жесткова Н.В., Орешко Л.С., Дуданова О.П., Добрица В.П., Турьева Л.В., Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р., Венцак Е.В., Аleshina Е.И., Гурова М.М., Горячева Л.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 2: 22–37.
8. Драпкина О.М., Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология. Москва: ВИДОКС; 2019. 103.
9. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Буеверов А.О., Виноцкая Е.В., Вольнец Г.В., Еремينا Е.Ю., Гриневич В.Б., Долгушина А.И., Казюлин А.Н., Кашикина Е.И., Козлова И.В., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Кравчук Ю.А., Ли Е.Д., Лоранская И.Д., Махов В.М., Мехтиева С.Н., Новикова В.П., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Радченко В.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Сайфутдинов Р.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Стефанюк О.В., Тарасова Л.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Цыганова Ю.В., Шархун О.О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1 (1): 4–52.
10. Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. Consilium Medicum. 2017; 19: 74–76.
11. 10 главных причин смерти. URL: <https://plus-one.ru/society/2022/07/20/10-glavnyh-prichin-smerti> (дата обращения: 23.03.2023).
12. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины: пособие для врачей. Москва: Прима Принт; 2020. 68.
13. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор европейских рекомендаций 2016 года. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 8–13.

14. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И.* Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей. Москва: Прима Принт; 2017. 64.
15. *Голованова Е.В.* Патология желчевыводящих путей и печени у больных с метаболическим синдромом: пособие для врачей. Москва: Прима Принт; 2020. 64.
16. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1388–1402.
17. ICD-11 Implementation or Transition Guide. Geneva: World Health Organization; 2019.
18. *Eslam M., Newsome P.N., Anstee Q.M.* A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Journal of Hepatology.* 2020; 73 (1): 202–209. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
19. *Eslam M., Sanyal A.J., George J.* MAFLD: a consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020; 158 (7): 1999–2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
20. *Yasser Fouad.* What’s in a name? Renaming ‘NAFLD’ to ‘MAFLD’. *Liver International.* 2020; 00: 1–8.
21. *Shi Z., Tuomilehto J.* The circadian syndrome predicts cardiovascular disease better than metabolic syndrome in Chinese adults. *J Intern Med.* 2020; 289 (6): 851–860. DOI: 10.1111/joim.12924. PMID: 31081577. PMCID: PMC6851668.
22. *Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.* Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Доктор.Ру.* 2021; 20 (4): 33–39.
23. *Биек А.Ю., Саитов А.Р., Добрынина И.Ю., Арямкина О.Л.* Метаболически ассоциированная неалкогольная жировая болезнь печени. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2021; 3 (49): 14–19.
24. *Верижникова Л.Н., Арямкина О.Л., Терентьева Н.Н.* Соматическая патология у жителей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19 (2): 13–19.
25. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буеверов А.О., Плотникова Е.Ю., Долгушина А.И., Ильченко Л.Ю., Ермолова Т.В., Тарасова Л.В., Ли Е.Д., Цыганова Ю.В., Ахмедов В.А., Агеева Е.А., Лосев В.М., Куприянова И.Н., Серикова С.Н., Корочанская Н.В., Вологжанина Л.Г., Циммерман Я.С., Сас Е.И., Журавель С.В., Оковитый С.В., Осипенко М.Ф., Радченко В.Г., Солдатова Г.С., Ситкин С.И., Селиверстов П.В., Шавкута Г.В., Бутова Е.Н., Кожевникова С.А.* Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019; 12: 4–23.
26. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буеверов А.О., Плотникова Е.Ю., Долгушина А.И., Ильченко Л.Ю., Ермолова Т.В., Тарасова Л.В., Ли Е.Д., Цыганова Ю.В., Ахмедов В.А., Агеева Е.А., Лосев В.М., Куприянова И.Н., Серикова С.Н., Корочанская Н.В., Вологжанина Л.Г., Циммерман Я.С., Сас Е.И., Журавель С.В., Оковитый С.В., Осипенко М.Ф., Радченко В.Г., Солдатова Г.С., Ситкин С.И., Селиверстов П.В., Шавкута Г.В., Бутова Е.Н., Кожевникова С.А.* Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (версия 2021). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021; 3: 97–118.
27. *Лазебник Л.Б., Туркина С.В.* НАЖБП-ассоциированная коморбидность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021; 194 (10): 5–13.
28. *Резник Е.В., Алиева А.М., Модестова А.В., Волынкина В.М., Кисляков В.А., Никитин И.Г., Байкова И.Е.* Хронические гепатиты: учебное пособие для вузов. 2-е изд. Москва; Юрайт: РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2022. 87.
29. *Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И., Дружилов М.А., Ипаткин Р.В., Калинин А.Л., Кузнецова И.В., Кузнецова Т.Ю., Мехтиев С.Н., Моргунов Ю.Л., Миллер А.М., Мамедов М.Н., Осипова И.В., Пушкарь Д.Ю., Тапильская Н.И., Титаренко В.Л., Чумакова Г.А., Щекотов В.В., Аганезова Н.В., Аметов А.С., Антропова О.Н., Балан В.Е., Богачев Р.С., Демидова Т.Ю., Драккина О.М., Луцевич О.Э., Наумов А.В., Оганов Р.Г., Паценко М.Б., Пырикова Н.В., Сигал А.С., Салов И.А., Сметник В.П., Теблов К.И., Толстов С.Н., Ульрих Е.А., Фисун А.Я., Юренева С.В., Яшков Ю.И.* Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013; 12 (6): 41–82.
30. *Плотникова Е.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К.* Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции. *Медицинский совет.* 2021; 21-1: 95–104.
31. *Петрова Э.М., Черанева В.А., Грачев В.Г.* Гепатогенная слабость как клинический маркер гипераммониемии и эффективность ее коррекции у пациентов с доцирротическими стадиями неалкогольной жировой... *Лечащий врач.* 2020; 8: 48–53.

32. *Гаранина Е.В.* Влияние курсового приема L-орнитин-L-аспартата на фиброз и стеатоз печени у больных ассоциированной с нарушениями метаболизма жировой болезнью печени (неалкогольной жировой болезнью печени), имеющих гипергаммониэмию. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (4): 31–36.
33. *Плотникова Е.Ю., Сухих А.С.* Различные варианты гипергаммониэмии в клинической практике. Медицинский совет. 2018; 14: 34–42.
34. *Шавкута Г.В., Шнюкова Т.В., Колесникова Е.С., Кручинин В.В., Лютова А.К., Тимченко А.С.* Повышение уровня аммиака и его связь с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 9: 75–79.
35. *Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г.* Гипергаммониэмия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? Архив внутренней медицины. 2018; 8 (3): 186–193.
36. *Горбань В.В., Корочанская Н.В., Горбань Е.В., Серикова С.Н.* Клинико-лабораторные констелляции неалкогольной жировой болезни печени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: возможности скрининга стеатогепатоза и стеатогепатита на основании выявления гипергаммониэмии в амбулаторной практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 166 (6): 105–112.
37. *Алексеев С.А., Агеева Е.А., Полковникова О.П.* Современные подходы к диагностике и лечению гипергаммониэмии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. Медицинский альманах. 2019; 1 (58): 57–59.
38. *Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маев И.В., Мацневич М.В., Уварова О.В.* Возможности терапевтической коррекции гипергаммониэмии и минимальной печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническим гепатитом С на доцирротической стадии. Терапевтический архив. 2019; 91 (2): 52–58.

*Поступила в редакцию 30.06.2023; принята 15.07.2023.*

#### **Сведения об авторах**

**Арямкина Ольга Леонидовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628403, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; e-mail: arjam56@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>.

**Биек Альфред Юлаевич** – аспирант кафедры внутренних болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628403, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; врач-терапевт, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, 14; e-mail: [alfred\\_1991@mail.ru](mailto:alfred_1991@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-8455>.

**Саитов Азиз Русланович** – аспирант кафедры внутренних болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628403, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; врач-терапевт, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, 14; e-mail: [noghay\\_05@bk.ru](mailto:noghay_05@bk.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2966-8277>.

#### **Образец цитирования**

*Арямкина О.Л., Биек А.Ю., Саитов А.Р.* Диагностическое значение нарушений азотистого обмена при неалкогольной жировой болезни печени у коморбидных больных с метаболическим синдромом и стратификация ее стадий. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 3: 49–66. DOI: [10.34014/2227-1848-2023-3-49-66](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-3-49-66).

## DIAGNOSTIC VALUE OF NITROGEN METABOLISM DISORDERS IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN COMORBID PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND STRATIFICATION OF DISEASE STAGES

O.L. Aryamkina<sup>1</sup>, A.Yu. Biek<sup>1, 2</sup>, A.R. Saitov<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

*The aim of the study is to determine the significance of hyperammonemia for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with metabolically associated comorbid pathology.*

*Materials and Methods. A single-stage cohort randomized study was conducted to examine NAFLD in patients with metabolically associated pathology – type 2 diabetes, obesity, hypertension, coronary artery disease, and dyslipidemia. The study included 96 patients, who were divided into 3 groups: patients with steatotic liver disease (n=33), patients with non-alcoholic steatohepatitis (n=47) and patients with newly diagnosed liver cirrhosis (n=16). For NAFLD diagnosis, non-invasive methods were also applied (APRI, FIB4, NAFLD fibrosis score). To diagnose hepatocellular insufficiency, the authors evaluated ammonia level in capillary blood. Statistical processing was carried out by parametric and nonparametric methods, correlation and cluster analysis (Statistica 10.0). We also calculated odds ratio.*

*Results. Metabolic syndrome in patients aged 64.2±0.85 (64.9 % females and 35.1 % males, Charlson comorbidity index 4.57±0.12) was represented by type 2 diabetes (100 %), insulin-treated diabetes (2/3 of patients), hypertension (1/3 of patients, stage 3 of NAFLD), obesity (87.5 %), coronary heart disease (90.6 %), steatotic liver disease (34.4 %), non-alcoholic steatohepatitis (49 %) and asymptomatic liver cirrhosis (16.6 %). According to NFS results, stage F<sub>3</sub>–F<sub>4</sub> fibrosis was diagnosed in 52.1 % of patients, F<sub>2</sub> fibrosis in 47.9 %; hyperammonemia was found in 91.7 % (up to 111.1±4.86 (101.3–120.7) μmol/l). Hyperammonemia developed from steatosis to non-alcoholic steatohepatitis and liver cirrhosis and correlated with the stage of liver fibrosis, hepatitis activity, and metabolic syndrome key criteria. NFS calculator and hyperammonemia diagnosis made it possible to stratify the stages of non-alcoholic fatty liver disease.*

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, stage stratification, hyperammonemia, metabolic syndrome, comorbidity.

*The work was carried out within the initiative project “Predictors of the development, course and outcomes of chronic and comorbid somatic diseases”, No. AAAA-A19-119062490051-6 BU, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, Surgut State University, registered in Unified State Accounting Information System for Research, Development and Technological Work for Civil Purposes until 2022 and prolonged until 2025, No. 123060100028-5.*

**Acknowledgement.** The authors thank the staff of Surgut State University represented by the Rector, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor Sergey Mikhailovich Kosenok; the staff of Medical Institute of Surgut State University represented by the Director, Doctor of Medical Sciences, Professor Lyudmila Vasilievna Kovalenko; the staff of the Department of Internal Diseases; the staff of Surgut Regional Clinical Hospital represented by the Chief Physician, Candidate of Medical Sciences Galina Nikandrovna Shestakova and Deputy Chief Physician for Therapeutic Service Svetlana Nikolaevna Sonina.

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

### Author contributions

Research concept and design: Aryamkina O.L.

Literature search, participation in the research study, data processing: Biek A.Yu., Saitov A.R.

Statistical data processing: Biek A.Yu., Saitov A.R.

Data analysis and interpretation: Aryamkina O.L.

Text writing and editing: Aryamkina O.L., Biek A.Yu.

## References

1. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu., Zektser V.Yu., Vinogradova N.N., Il'gisonis I.S., Shakar'yants G.A., Kozhevnikova M.V., Lishuta A.S. Metabolicheskiy sindrom: istoriya razvitiya, osnovnye kriterii diagnostiki [Metabolic syndrome: History of development and main diagnostic criteria]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018; 14 (5): 757–764 (in Russian).
2. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A., Barbarash O.N., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Drapkina O.M., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Mamedov M.N., Mardanov B.U., Miller O.N., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Runikhina N.K., Sayganov S.A., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Urinskiy A.M., Shal'nova S.A. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Klinicheskie rekomendatsii [Comorbid pathology in clinical practice. Clinical guidelines]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017; 16 (6): 5–56 (in Russian).
3. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Luk'yanov M.M., Morozova T.E., Pereverzev A.P., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Shal'nova S.A. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya [Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019; 18 (1): 5–66 (in Russian).
4. Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni – vzaimosvyazi s metabolicheskim sindromom [Non-alcoholic fatty liver disease: Correlation with metabolic syndrome]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 1 (1): 34–40. Available at: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nealkogol'naya\\_zhirovaya\\_bolezn'\\_pecheni\\_vzaimosvyazi\\_s\\_metabolicheskim\\_sindromom/#ixzz872Tqf2ro](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nealkogol'naya_zhirovaya_bolezn'_pecheni_vzaimosvyazi_s_metabolicheskim_sindromom/#ixzz872Tqf2ro) Under Creative Commons License: Attribution (accessed: March 23, 2023) (in Russian).
5. Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A., Krolevets T.S. NAZhBP: komorbidnost' i assotsiirovannye zabolevaniya [NAFLD: Comorbidity and associated diseases]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; 1 (10): 57–65 (in Russian).
6. Le M.H. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *Journal of Hepatology*. 2023; 79 (2): 287–295. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.040.
7. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Avalueva E.B., Aylamazyan E.K., Vlasov N.N., Grinevich V.B., Kornienko E.A., Novikova V.P., Khoroshinina L.P., Zhestkova N.V., Oreshko L.S., Dudanova O.P., Dobritsa V.P., Tur'eva L.V., Tirikova O.V., Kozlova N.M., Eliseev S.M., Gumerov R.R., Ventsak E.V., Aleshina E.I., Gurova M.M., Goryacheva L.G. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: klinika, diagnostika, lechenie (rekomendatsii dlya terapevtov, 2-ya versiya) [Non-alcoholic fatty liver disease: Clinical picture, diagnosis and treatment (Guidelines for therapists, 2<sup>nd</sup> version)]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 2: 22–37 (in Russian).
8. Drapkina O.M., Bueverov A.O. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni kak mul'tidistsiplinarnaya patologiya* [Non-alcoholic fatty liver disease as a multidisciplinary pathology]. Moscow: VIDOKS; 2019. 103 (in Russian).
9. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raykhel'son K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M., Mav I.V., Martynov A.I., Roytberg G.E., Khlynova O.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ardatkaya M.D., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bueverov A.O., Vinitskaya E.V., Volynets G.V., Eremina E.Yu., Grinevich V.B., Dolgushina A.I., Kazulin A.N., Kashkina E.I., Kozlova I.V., Konev Yu.V., Korochanskaya N.V., Kravchuk Yu.A., Li E.D., Loranskaya I.D., Makhov V.M., Mekhtiev S.N., Novikova V.P., Ostroumova O.D., Pavlov Ch.S., Radchenko V.G., Samsonov A.A., Sarsenbaeva A.S., Sayfutdinov R.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Stefanyuk O.V., Tarasova L.V., Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Khavkin A.I., Tsyganova Yu.V., Sharkhun O.O. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni u vzroslykh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendatsii dlya terapevtov, tret'ya versiya [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: Clinical picture, diagnosis and treatment. Guidelines for therapists, 3<sup>rd</sup> version]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 1 (1): 4–52 (in Russian).
10. Shirokova E.N. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni, giperlipidemiya i serdechno-sosudistye riski [Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks]. *Consilium Medicum*. 2017; 19: 74–76 (in Russian).

11. 10 glavnykh prichin smerti [Top 10 causes of death]. Available at: <https://plus-one.ru/society/2022/07/20/10-glavnyh-prichin-smerti> (accessed: March 23, 2023) (in Russian).
12. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyu Yu.A., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni s pozitsiy sovremennoy meditsiny: posobie dlya vrachey* [Non-alcoholic fatty liver disease, modern outlook: Clinical practice guidelines]. Moscow: Prima Print; 2020. 68 (in Russian).
13. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Diagnostika i lechenie nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni: obzor evropeyskikh rekomendatsiy 2016 goda [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Review of 2016 European guidelines]. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8): 8–13 (in Russian).
14. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: posobie dlya vrachey* [Non-alcoholic fatty liver disease: Clinical practice guidelines]. Moscow: Prima Print; 2017. 64 (in Russian).
15. Golovanova E.V. *Patologiya zhelchevyvodyashchikh putey i pecheni u bol'nykh s metabolicheskim sindromom: posobie dlya vrachey* [Pathology of biliary tract and liver in patients with metabolic syndrome: Clinical practice guidelines]. Moscow: Prima Print; 2020. 64 (in Russian).
16. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64: 1388–1402.
17. *ICD-11 Implementation or Transition Guide*. Geneva: World Health Organization; 2019.
18. Eslam M., Newsome P.N., Anstee Q.M. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020; 73 (1): 202–209. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
19. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020; 158 (7): 1999–2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
20. Yasser Fouad. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver International*. 2020; 00: 1–8.
21. Shi Z., Tuomilehto J. The circadian syndrome predicts cardiovascular disease better than metabolic syndrome in Chinese adults. *J Intern Med*. 2020; 289 (6): 851–860. DOI: 10.1111/joim.12924. PMID: 31081577. PMCID: PMC6851668.
22. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Novye aspekty nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [New aspects of non-alcoholic fatty liver disease]. *Doktor.Ru*. 2021; 20 (4): 33–39 (in Russian).
23. Biek A.Yu., Saitov A.R., Dobrynina I.Yu., Aryamkina O.L. Metabolicheski assotsirovannaya nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni [Metabolically associated non-alcoholic fatty liver disease]. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2021; 3 (49): 14–19 (in Russian).
24. Verizhnikova L.N., Aryamkina O.L., Terent'eva N.N. Somaticheskaya patologiya u zhiteley Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga – Yugry [Somatic pathology in residents of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2020; 19 (2): 13–19 (in Russian).
25. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov A.O., Plotnikova E.Yu., Dolgushina A.I., Il'chenko L.Yu., Ermolova T.V., Tarasova L.V., Li E.D., Tsyganova Yu.V., Akhmedov V.A., Ageeva E.A., Losev V.M., Kupriyanova I.N., Serikova S.N., Korochanskaya N.V., Vologzhanina L.G., Tsimmerman Ya.S., Sas E.I., Zhuravel' S.V., Okovityy S.V., Osipenko M.F., Radchenko V.G., Soldatova G.S., Sitkin S.I., Seliverstov P.V., Shavkuta G.V., Butova E.N., Kozhevnikova S.A. Rossiyskiy konsensus «Giperammoniemii u vzroslykh» [Russian consensus “Hyperammonemia in adults”]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; 12: 4–23 (in Russian).
26. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov A.O., Plotnikova E.Yu., Dolgushina A.I., Il'chenko L.Yu., Ermolova T.V., Tarasova L.V., Li E.D., Tsyganova Yu.V., Akhmedov V.A., Ageeva E.A., Losev V.M., Kupriyanova I.N., Serikova S.N., Korochanskaya N.V., Vologzhanina L.G., Tsimmerman Ya.S., Sas E.I., Zhuravel' S.V., Okovityy S.V., Osipenko M.F., Radchenko V.G., Soldatova G.S., Sitkin S.I., Seliverstov P.V., Shavkuta G.V., Butova E.N., Kozhevnikova S.A. Rossiyskiy konsensus «Giperammoniemii u vzroslykh» (versiya 2021) [Russian consensus “Hyperammonemia in adults” (version 2021)]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 3: 97–118 (in Russian).
27. Lazebnik L.B., Turkina S.V. NAZhBP-assotsirovannaya komorbidnost' [NAFLD-associated comorbidity]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 194 (10): 5–13 (in Russian).

28. Reznik E.V., Alieva A.M., Modestova A.V., Volynkina V.M., Kislyakov V.A., Nikitin I.G., Baykova I.E. *Khronicheskie gepatity: uchebnoe posobie dlya vuzov* [Chronic hepatitis: Textbook for universities]. 2-e izd. Moscow; Yurayt: RNIMU im. N.I. Pirogova; 2022. 87 (in Russian).
29. Mychka V.B., Vertkin A.L., Vardaev L.I., Druzhilov M.A., Ipatkin R.V., Kalinkin A.L., Kuznetsova I.V., Kuznetsova T.Yu., Mekhtiev S.N., Morgunov Yu.L., Miller A.M., Mamedov M.N., Osipova I.V., Pushkar' D.Yu., Tapil'skaya N.I., Titarenko V.L., Chumakova G.A., Shchekotov V.V., Aganezova N.V., Ametov A.S., Antropova O.N., Balan V.E., Bogachev R.S., Demidova T.Yu., Drapkina O.M., Lutsevich O.E., Naumov A.V., Oganov R.G., Patsenko M.B., Pyrikova N.V., Sigal A.S., Salov I.A., Smetnik V.P., Tebloev K.I., Tolstov S.N., Ul'rikh E.A., Fisun A.Ya., Yureneva S.V., Yashkov Yu.I. Konsensus ekspertov po mezhdistsiplinarnomu podkhodu k vedeniyu, diagnostike i lecheniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom [Expert consensus on interdisciplinary approach to management, diagnosis and treatment of patients with metabolic syndrome]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2013; 12 (6): 41–82 (in Russian).
30. Plotnikova E.Yu., Sin'kova M.N., Isakov L.K. Astheniya i utomlenie pri giperammoniemii: etiopatogenez i metody korrektsii [Asthenia and fatigue in hyperammonemia: Etiopathogenesis and methods of correction]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; 21-1: 95–104 (in Russian).
31. Petrova E.M., Cheraneva V.A., Grachev V.G. Gepatogennaya slabost' kak klinicheskiy marker giperammoniemii i effektivnost' ee korrektsii u patsientov s dotsirroticheskimi stadiyami nealkogol'noy zhirovo... [Hepatogenic weakness as a clinical marker of hyperammonemia and effectiveness of its correction in patients with pre-cirrhotic stages of non-alcoholic fatty liver disease]. *Lechashchiy vrach*. 2020; 8: 48–53 (in Russian).
32. Garanina E.V. Vliyanie kursovogo priema L-ornitin-L-aspartata na fibroz i steatoz pecheni u bol'nykh assotsiirovannoy s narusheniyami metabolizma zhirovoy boleznyu pecheni (nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni), imeyushchikh giperammoniemiyu [Effect of L-ornithine-L-aspartate on liver fibrosis and steatosis in patients with metabolic-associated fatty liver disease (non-alcoholic fatty liver disease) and hyperammonemia]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2021; 31 (4): 31–36 (in Russian).
33. Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Razlichnye varianty giperammoniemii v klinicheskoy praktike [Different types of hyperammonemia in clinical practice]. *Meditsinskiy sovet*. 2018; 14: 34–42 (in Russian).
34. Shavkuta G.V., Shnyukova T.V., Kolesnikova E.S., Kruchinin V.V., Lyutova A.K., Timchenko A.S. Povyshenie urovnya ammiaka i ego svyaz' s vistseral'nym ozhireniem i insulinorezistentnost'yu [Increased ammonia level and its association with visceral obesity and insulin resistance]. *Ekspertim'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; 9: 75–79 (in Russian).
35. Il'chenko L.Yu., Nikitin I.G. Giperammoniemiya u patsientov na dotsirroticheskoy stadii: klinicheskaya real'nost' [Hyperammonemia in pre-cirrhotic patients: Clinical reality]? *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2018; 8 (3): 186–193 (in Russian).
36. Gorban' V.V., Korochanskaya N.V., Gorban' E.V., Serikova S.N. Kliniko-laboratornye konstellyatsii nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni i gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni: vozmozhnosti skrininga steatogepatoza i steatogepatita na osnovanii vyyavleniya giperammoniemii v ambulatornoy praktike [Clinical and laboratory constellations of non-alcoholic fatty liver disease and gastroesophageal reflux disease: Screening opportunities for steatohepatosis and steatohepatitis based on the detection of hyperammonemia in outpatient practice]. *Ekspertim'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; 166 (6): 105–112 (in Russian).
37. Alekseenko S.A., Ageeva E.A., Polkovnikova O.P. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu giperammoniemii u patsientov s khronicheskimi zabolevaniyami pecheni na dotsirroticheskoy stadii [Modern approaches to diagnosis and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver diseases at the pre-cirrhotic stage]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2019; 1 (58): 57–59 (in Russian).
38. Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Maev I.V., Matsievich M.V., Uvarova O.V. Vozmozhnosti terapevticheskoy korrektsii giperammoniemii i minimal'noy pechenochnoy entsefalopatii u patsientov s khronicheskim gepatitom S na dotsirroticheskoy stadii [Possibilities of therapeutic correction of hyperammonemia and minimal hepatic encephalopathy in patients with chronic hepatitis C at the pre-cirrhotic stage]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91 (2): 52–58 (in Russian).

**Information about the authors**

**Aryamkina Ol'ga Leonidovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Internal Medicine, Surgut State University. 628403, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; e-mail: arjam56@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>.

**Biek Al'fred Yulaevich**, Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine, Surgut State University. 628403, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; General Practitioner, Surgut Regional Clinical Hospital. 628408, Russia, Surgut, Energetikov St., 14; e-mail: alfred\_1991@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-8455>.

**Saitov Aziz Ruslanovich**, Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine, Surgut State University. 628403, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; General Practitioner, Surgut Regional Clinical Hospital. 628408, Russia, Surgut, Energetikov St., 14; e-mail: noghay\_05@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2966-8277>.

**For citation**

Aryamkina O.L., Biek A.Yu., Saitov A.R. Diagnosticheskoe znachenie narusheniy azotistogo obmena pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u komorbidnykh bol'nykh s metabolicheskim sindromom i stratifikatsiya ee stadiy [Diagnostic value of nitrogen metabolism disorders in non-alcoholic fatty liver disease in comorbid patients with metabolic syndrome and stratification of disease stages]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 3: 49–66. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-49-66 (in Russian).

УДК 616.12-008.331.1

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-67-78

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАРТОВОЙ ТРОЙНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Т.О. Окорокова<sup>1</sup>, О.Н. Крючкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ РК «Керченская больница № 1 им. Н.И. Пирогова», г. Керчь, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,  
г. Симферополь, Россия

*Рекомендуемая в настоящее время стартовая двойная антигипертензивная терапия (АГТ) приводит к низкому уровню контроля артериального давления (АД), а большинству пациентов для достижения целевых уровней требуется назначение минимум трех лекарственных препаратов. В отличие от зарубежных источников отечественные публикации, касающиеся стартовой тройной АГТ, нами не обнаружены.*

*Цель. Сравнить стратегии традиционного пошагового назначения тройной АГТ и стартового использования трех гипотензивных препаратов.*

*Материалы и методы. Участники исследования были разделены на 2 группы: пациенты, получавшие традиционную двойную терапию с последующим усилением третьим лекарственным агентом (n=59), и пациенты, получавшие стартовую тройную АГТ (n=57). Частота назначения препаратов, а также дозы лекарственных средств были сопоставимы. Обследование проводилось согласно действующим стандартам медицинской помощи взрослым при АГ в стационаре. За целевой уровень АД принимались значения менее 140/90 мм рт. ст. Уровень офисного АД оценивался через 1 и 3 мес., контроль суточного мониторинга АД проводился спустя 12 нед. лечения.*

*Результаты. Проведенный анализ факторов сердечно-сосудистого риска не выявил межгрупповых различий (p>0,05). Обе схемы лечения продемонстрировали как снижение частоты жалоб, так и сопоставимую частоту нежелательных побочных реакций (p>0,05). Межгрупповое сравнение через 1 мес. лечения продемонстрировало более низкие уровни САД и ДАД (p<0,001), а также более значимое снижение АД по сравнению с исходным уровнем (p<0,001) во 2-й группе. Шанс достижения контроля АД при применении традиционной схемы составил 0,20, при использовании стартовой тройной АГТ – 2,35. Отношение шансов составило 11,53 (95 % ДИ 4,76; 27,96).*

*Выводы. Стартовая тройная АГТ имеет преимущество перед традиционным назначением ввиду более быстрого достижения целевых уровней АД. Учитывая сопоставимую эффективность и частоту нежелательных побочных реакций, данная стратегия может представлять интерес для дальнейшего изучения и внедрения в практическую медицину.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, стартовая антигипертензивная терапия, тройная терапия, артериальное давление.

**Введение.** Стартовая двойная антигипертензивная терапия (АГТ) на сегодняшний день является рекомендованной стратегией для большинства пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) [1–3]. Впервые о возможностях использования сразу двух препаратов с различным механизмом действия заговорили уже в 2003 г. (в отчете JNC 7 рекомендовалось рассмотреть возможность назначения двух веществ у пациентов, чье артериальное давление (АД) превышает целевой уровень более чем на 20/10 мм рт. ст.) [4]. О преимуществах стартового назначения

двух гипотензивных препаратов свидетельствовали результаты проведенных в дальнейшем системных обзоров и метаанализов клинических исследований [5–8]. Для окончательного признания потребовалось около 15 лет. Этому в особенности поспособствовали результаты исследования SPRINT, свидетельствующие о необходимости интенсивного снижения АД и ужесточения целевых цифр контроля [9]. Тем не менее стартовая двойная АГТ не продемонстрировала ожидаемого результата, а уровень контроля АД на сегодняшний день в популяции остается неудовлетво-

рительным [2, 10]. В поисках более эффективной стратегии снижения АД были предприняты попытки назначения стартовой трех- и даже четырехкомпонентной низкодозовой терапии [11–17]. Крупнейшим стало многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование QUARTET (NCT03640312 США; ASTRN12616001144404 Австралия и Новая Зеландия), продемонстрировавшее эффективность, удовлетворительную переносимость и простоту стратегии, основанной на применении квадропилюлей [14, 15, 17]. В 2023 г. опубликованы результаты метаанализа 18 клинических испытаний стартовой низкодозовой многокомпонентной терапии, подтверждающие преимущества последней перед монотерапией в полной дозировке [18]. Одним из основных достоинств стартовой агрессивной тактики лечения пациентов с неконтролируемой АГ считается быстрое достижение целевых уровней АД при сопоставимом с традиционной схемой числе нежелательных побочных реакций [11–17]. Это согласуется с рекомендациями ESH/ESC, гласящими, что время, необходимое для достижения контроля АД, является важным фактором, особенно у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [3]. Подтверждают данное положение и результаты проведенных ранее исследований, согласно которым раннее интенсивное снижение АД связано со снижением частоты сердечно-сосудистых событий [19, 20]. В отличие от зарубежных источников, отечественные публикации, касающиеся стартового использования трех антигипертензивных лекарственных средств, нами не обнаружены.

**Цель исследования.** Сравнить стратегии традиционного пошагового назначения АГТ и стартового использования трех антигипертензивных лекарственных средств.

**Материалы и методы.** Набор испытуемых проводился на базе ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница № 7» в период с марта по декабрь 2019 г. Каждый участник дал письменное добровольное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернад-

ского» (протокол № 3 от 19.03.2019), соответствует требованиям Хельсинкской декларации. Критериями включения являлись наличие неконтролируемой АГ высокого и очень высокого ССР (согласно критериям клинических рекомендаций по ведению АГ у взрослых 2020 г. [1]) и отсутствие базисной антигипертензивной терапии на момент госпитализации. Из исследования последовательно исключались пациенты с ишемической болезнью сердца, требующие приема бета-блокаторов и резервных гипотензивных средств, страдающие сердечной недостаточностью ПБ стадии и выше, имеющие значимые нарушения ритма и проводимости, пороки сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, больные онкологического профиля, с тяжелой дыхательной и печеночно-клеточной недостаточностью, беременные и лактирующие женщины. Общее число участников составило 145 чел.

Лечебная стратегия включала в себя назначение препаратов из четырех основных антигипертензивных классов [1]. 88 больным была назначена традиционная стартовая двойная АГТ, из них 59 чел. не достигли контроля АД и нуждались в добавлении третьего агента (1-я группа, группа контроля,  $n=59$ ). Дополнительным критерием включения во 2-ю группу (экспериментальная группа,  $n=57$ ) стало анамнестическое указание на безуспешный прием минимум двух антигипертензивных лекарственных средств из основных четырех групп антигипертензивных препаратов в прошлом, прекратившийся минимум за 1 мес. до исследования. Этим пациентам назначалась стартовая тройная АГТ. Частота назначения тройных комбинаций, а также дозы лекарственных препаратов в группах были сопоставимы ( $p>0,05$ ).

Обследование проводилось согласно действующим стандартам медицинской помощи взрослым при АГ в стационаре. За целевой уровень АД принимались значения менее 140/90 мм рт. ст. [1, 2]. Уровень офисного АД оценивался через 1 и 3 мес., контроль суточного мониторинга АД (СМАД) проводился спустя 12 нед. лечения.

Статистический анализ проводился с использованием MedStatv.5.2., Statistica 12.5.192.7 (StatSoft, Inc., США). Нормальность распре-

деления оценивалась на основании критерия  $\chi^2$ . В случае нормального распределения описательные статистики представлены как среднее арифметическое  $M$  и стандартная ошибка среднего  $m$ , в случае альтернативного – как медиана  $Me$  и квантили (25 %; 75 %). Для оценки качественных данных использовалось угловое преобразование Фишера (с поправкой Йейтса). Для оценки различий в уровне признака в двух независимых выборках применялись  $t$ -критерий Стьюдента (нормальное распределение) и критерий Манна –

Уитни (альтернативное). Для выявления внутригрупповых различий и оценки сдвига в двух зависимых выборках применялись критерий Стьюдента (нормальное распределение) и критерий Вилкоксона (альтернативное). Для оценки эффективности медицинского вмешательства производился расчет отношения шансов с указанием 95 % доверительного интервала (ДИ).

**Результаты.** Проведенный анализ факторов ССР не выявил межгрупповых различий ( $p>0,05$ ), что отображено в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1

### Факторы, определяющие сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ

#### Factors determining cardiovascular risks in hypertensive patients

Фактор риска Risk factor	Группа 1, n=59 Group 1, n=59	Группа 2, n=57 Group 2, n=57	p
Мужской пол Male	27 (45,8)	30 (52,6)	0,580
Возраст (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет) Age (men >55 y.o., women >65 y.o.)	32 (54,2)	33 (57,9)	0,835
Курение Smoking	22 (37,3)	32 (56,1)	0,065
Дислипидемия Dyslipidemia	52 (88,1)	55 (96,5)	0,182
Гипергликемия натощак или НТГ Fasting hyperglycemia or IGT	25 (42,4)	30 (52,6)	0,358
Избыточная масса тела или ожирение Overweight / obesity	50 (84,7)	53 (93,0)	0,267
Избыточная масса тела Overweight	21 (35,6)	24 (42,1)	0,598
Ожирение 1-й степени Obesity, Class 1	17 (28,8)	21 (36,8)	0,470
Ожирение 2-й степени Obesity, Class 2	9 (15,3)	6 (10,5)	0,631
Ожирение 3-й степени Obesity, Class 3	3 (5,1)	2 (3,5)	0,970
Ожирение (сумма) Obesity (total)	29 (49,2)	29 (50,9)	1,000
Семейный анамнез Family history	33 (55,9)	36 (63,2)	0,547
Гиперурикемия, чел. Hyperuricemia, n	45 (76,3)	43 (75,4)	0,912
Ранняя АГ в семье Early family history of hypertension	23 (39,0)	17 (29,8)	0,107

Фактор риска Risk factor	Группа 1, n=59 Group 1, n=59	Группа 2, n=57 Group 2, n=57	p
Ранняя менопауза (у женщин) Early menopause (in women)	13 (40,6)	10 (37,0)	0,991
Гиподинамия Hypodynamia	26 (44,1)	28 (49,1)	0,720
ЧСС >80 уд./мин Heart rate >80 bpm	17 (28,8)	25 (43,9)	0,136
Окружность талии (≥102 см у мужчин и ≥88 см у женщин) Waist circumference (≥102 cm for men and ≥88 cm for women).	41 (69,5)	42 (73,7)	0,796

**Примечание.** Данные приведены как n (%). НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.

**Note.** Data are given as n (%). IGT – impaired glucose tolerance.

Таким образом, по частоте встречаемости всех факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний обе группы были однородны ( $p > 0,05$ ).

С целью оценки эффективности терапии проводился сбор жалоб у пациентов двух

групп. В табл. 2 приведена сравнительная характеристика жалоб у пациентов с АГ в динамике: при назначении лечения и через 3 мес. (после достижения целевых уровней АД согласно действующим клиническим рекомендациям) [1].

Таблица 2  
Table 2

### Динамика жалоб у пациентов с АГ Complaints in hypertensive patients

Жалобы Complaint	Группа 1, n=59 Group 1, n=59		Группа 2, n=57 Group 2, n=57	
	Исходно Baseline	Через 3 мес. In 3 months	Исходно Baseline	Через 3 мес. In 3 months
Тошнота Nausea	35 (59,3)	12 (20,3)	24 (42,1)	9 (15,8)
	<0,001*		0,004*	
Чувство жара Hot flash	13 (22,0)	5 (8,5)	13 (22,8)	7 (12,3)
	0,073		0,219	
Головная боль Headache	55 (93,2)	19 (32,2)	51 (89,5)	14 (24,6)
	<0,001*		<0,001*	
Головокружение Dizziness	55 (93,2)	14 (23,7)	54 (94,7)	18 (31,6)
	<0,001*		<0,001*	
Шум в голове, звон ушах Head noises, ear buzzing	46 (78,0)	17 (28,8)	44 (77,2)	19 (33,3)
	<0,001*		<0,001*	

Жалобы Complaint	Группа 1, n=59 Group 1, n=59		Группа 2, n=57 Group 2, n=57	
	Исходно Baseline	Через 3 мес. In 3 months	Исходно Baseline	Через 3 мес. In 3 months
Мушки перед глазами Seeing spots	30 (50,8)	9 (15,3)	21 (36,8)	11 (19,3)
	<0,001*		0,061	
Сердцебиение Palpitation	18 (30,5)	11 (18,6)	17 (29,8)	8 (14,0)
	0,200		0,070	
Кардиалгия Cardialgia	3 (5,1)	2 (3,4)	4 (7,0)	4 (7,0)
	1,000		0,715	
Одышка Dyspnea	37 (62,7)	25 (42,4)	35 (61,4)	24 (42,1)
	0,043*		0,061	
Диссомния Dyssomnia	22 (37,3)	17 (28,8)	27 (47,4)	19 (33,3)
	0,434		0,182	
Общая слабость Fatigue	57 (96,6)	22 (37,3)	54 (94,7)	21 (36,8)
	<0,001*		<0,001*	
Отеки Edema	23 (39,0)	17 (28,8)	29 (50,9)	20 (35,1)
	0,331		0,456	

**Примечание.** Данные приведены как n (%). \* – различия на уровне статистической значимости  $p < 0,05$  при сравнении с исходными данными.

**Note.** Data are given as n (%). \* – the differences are significant compared with the baseline ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, на фоне проводимого лечения в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение частоты таких жалоб, как тошнота, головная боль, головокружение, шум в голове и звон в ушах, общая слабость. При этом в группе традиционной терапии также отмечалось улучшение самочувствия в виде снижения частоты одышки и мелькания мушек перед глазами. Стоит отметить, что в случае одышки абсолютные величины были близки в обеих группах, а статистическая раз-

ница была минимальна. Таким образом, обе схемы лечения продемонстрировали положительное влияние на субъективное состояние больных. Более того, в экспериментальной группе (стартовая тройная АГТ) частота побочных реакций была сопоставима с группой традиционной пошаговой антигипертензивной комбинации ( $p > 0,05$ ).

Динамика уровней АД на фоне АГТ (офисного при первом посещении, через 1 и 3 мес.) приведена в табл. 3.

Таблица 3

Table 3

## Динамика показателей офисного АД у пациентов с АГ, мм рт. ст.

## Blood pressure levels in hypertensive patients, mm Hg

	Группа 1, n=59 Group 1, n=59		Группа 2, n=57 Group 2, n=57	
	Офисное САД Office SBP	Офисное ДАД Office DBP	Офисное САД Office SBP	Офисное ДАД Office DBP
Исходно Baseline	170 (165; 170)	105 (100; 110)	170 (165; 180)	110 (105; 115)
Через 1 мес. In 1 month	145 (135; 150)	90 (85; 95)	135 (130; 135)	85 (80; 90)
$\Delta_1$	-25 (-30; -20)	-15 (-20; -40)	-40 (-40; -35)	-25 (-30; -20)
$p_1$	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Через 3 мес. In 3 months	130 (125; 130)	80 (75; 85)	130 (125; 130)	80 (75; 80)
$\Delta_2$	-15 (-20; -10)	-10 (-15; -5)	-5 (-10; -5)	-5 (-10; 0)
$p_2$	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**

**Примечание.** \* –  $p_1 < 0,05$  по отношению к значениям, зафиксированным при первичном посещении; \*\* –  $p_2 < 0,05$  по отношению к значениям, зафиксированным при повторном посещении через 1 мес. после назначения стартовой антигипертензивной терапии;  $\Delta_1$  – разница между исходными значениями и значениями через 1 мес.;  $\Delta_2$  – разница между значениями через 1 и 3 мес. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

**Note.** \* –  $p_1 < 0.05$  compared with the parameters obtained during the initial consultation; \*\* –  $p_2 < 0.05$  compared with the parameters obtained during the follow-up visit 1 month after antihypertensive therapy;  $\Delta_1$  – the difference between the initial parameters and the parameters 1 month after treatment;  $\Delta_2$  – the difference between the parameters 1 month and 3 months after treatment. SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

Обращает на себя внимание тот факт, что через 1 мес. в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение как САД, так и ДАД. При этом межгрупповое сравнение показателей через 1 мес. лечения продемонстрировало как более низкие уровни САД и ДАД во 2-й группе ( $p < 0,001$  для обоих параметров), так и более значимое снижение АД по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ).

Анализ показателей СМАД продемонстрировал аналогичные результаты: через 3 мес. лечения отмечалось снижение всех показателей АД (табл. 4).

На основании значений офисного АД рассчитана вероятность достижения целевых уровней АД при применении различных режимов тройной АГТ через 1 мес. от начала исследования (рис. 1).

Таблица 4  
Table 4Динамика показателей СМАД у пациентов с АГ, мм рт. ст.  
Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients, mmHg

	Группа 1, n=59 Group 1, n=59		Группа 2, n=57 Group 2, n=57	
	Исходно Baseline	2-й визит 2 <sup>nd</sup> visit	Исходно Baseline	2-й визит 2 <sup>nd</sup> visit
Дневное САД Daytime SBP	140±1,186	124 (121; 127)	144 (138; 150)	124 (121; 139)
	p<0,001*		p<0,001*	
Ночное САД Nocturnal SBP	130 (123; 142)	114 (112; 117)	138 (132; 144)	116,7±0,363
	p<0,001*		p<0,001*	
Суточное САД 24-hour SBP	136 (131; 143)	120 (118; 123)	141,8±1,424	121 (120; 124),
	p<0,001*		p<0,001*	
Дневное ДАД Daytime DBP	83,39±1,208	74 (70; 78)	85,7±1,382	78 (72; 80)
	p<0,001*		p<0,001*	
Ночное ДАД Nocturnal DBP	75 (69; 82)	65 (60; 70)	78 (75; 83)	70 (66; 72)
	p<0,001*		p<0,001*	
Суточное ДАД 24-hour DBP	81,1±1,09	70 (66; 74)	86 (78; 90)	73,26±0,713
	p<0,001*		p<0,001*	

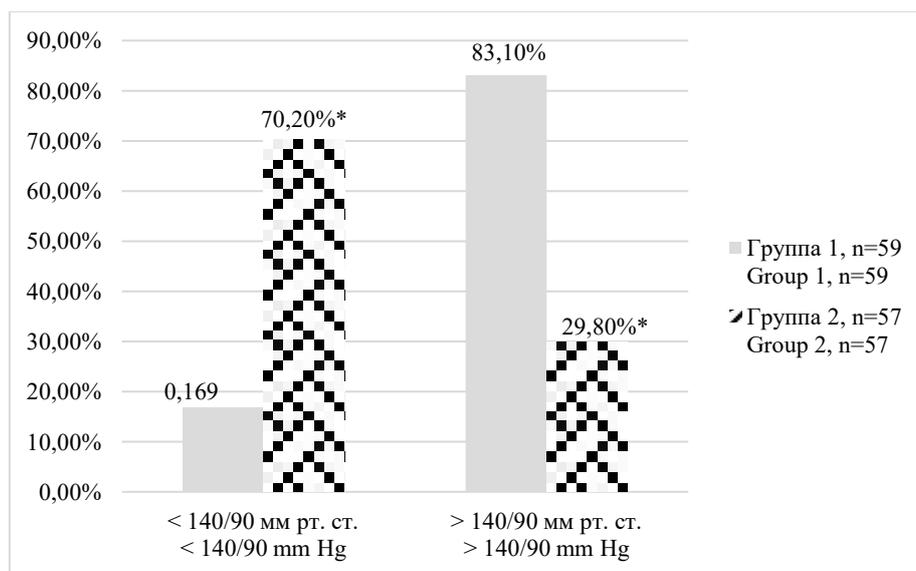
**Примечание.** \* – p<0,001 по отношению к показателям, полученным при первичном посещении.

**Note.** \* – p<0.001 compared with the indicators obtained during the initial consultation; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

Полученные данные позволяют провести расчет отношения шансов. Шанс достижения контроля АД при применении традиционной схемы пошагового усиления АГТ составил 0,20, тогда как в группе стартовой тройной АГТ – 2,35. Отношение шансов составило 11,53 (95 % ДИ 4,76; 27,96).

Согласно проведенной оценке отдален-

ных результатов лечения (приверженности терапии, числа госпитализаций по поводу АГ, нефатальных сердечно-сосудистых событий за 12 мес. наблюдения) группы были однородными по всем анализируемым параметрам (p>0,05). Фатальных кардиоваскулярных событий за период наблюдения не отмечалось ни в одной из исследуемых групп.



**Рис. 1.** Достижение контроля АД через 1 мес. лечения (\* –  $p < 0,001$  при межгрупповом сравнении)

**Fig. 1.** BP control after 1 month of treatment (\* –  $p < 0.001$ , intergroup comparison).

**Обсуждение.** Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом улучшении качества жизни больных в результате лечения в обеих группах, что выражается в уменьшении числа жалоб на фоне снижения АД. При этом основным отличием стартовой тройной АГТ от традиционной схемы пошагового усиления стало более быстрое достижение целевых уровней АД – через 1 мес. после начала лечения, тогда как в группе контроля достичь целевых цифр удалось лишь к 12-й нед. В большинстве исследований, оценивавших эффективность стартовых низкодозовых трех- и четырехкомпонентных комбинаций, в качестве первичной конечной точки рассматривался уровень снижения АД через 12 нед. лечения. При этом, как правило, в группе контроля назначалась монотерапия. Так, в исследовании QUARTET (США) сравнивались комбинация (кандесартан 2 мг + амлодипин 1,25 мг + индапамид 0,625 мг + бисопролол 2,5 мг) и монотерапия кандесартаном в дозировке 8 мг [17]. А в QUARTET (Австралия и Новая Зеландия) проводился сравнительный анализ комбинации (ирбесартан 37,5 мг + амлодипин 1,25 мг + индапамид 0,625 мг + бисопролол 2,5 мг) и полной дозы ирбесартана 150 мг [14]. В проведенном нами исследовании такое

сравнение не актуально, поскольку дизайн предполагал назначение как группе контроля, так и экспериментальной группе аналогичных комбинаций лекарственных средств в сопоставимых дозировках.

В проведенном исследовании частота нежелательных побочных реакций на снижение АД в экспериментальной группе была сопоставима с традиционной пошаговой АГТ, что согласуется с результатами более ранних исследований стартового применения трех и четырех гипотензивных средств [7, 12, 14, 17, 18]. Таким образом, проведенное исследование подтвердило предположение о безопасности и эффективности применения стартовой тройной АГТ. Более того, данная стратегия лечения может быть более интересна в плане быстрого снижения АД до целевых значений.

**Заключение.** Стартовая тройная АГТ имеет преимущество перед традиционным назначением двух гипотензивных препаратов с дальнейшим добавлением третьего ввиду более быстрого достижения целевых уровней АД. Учитывая сопоставимые эффективность и частоту нежелательных побочных реакций, данная стратегия может представлять интерес для дальнейшего изучения и внедрения в практическую медицину.

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

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Огорокова Т.О., Крючкова О.Н.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Огорокова Т.О., Крючкова О.Н.

Статистическая обработка данных: Огорокова Т.О.

Анализ и интерпретация данных: Огорокова Т.О., Крючкова О.Н.

Написание и редактирование текста: Огорокова Т.О., Крючкова О.Н.

**Литература**

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786.
2. Российское кардиологическое общество. Проект клинических рекомендаций 2022. Артериальная гипертензия у взрослых. URL: [https://scardio.ru/news/novosti\\_obschestva/proekt\\_rekomendaciy\\_po\\_arterialnoy\\_gipertenzii\\_u\\_vzroslyh/](https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/proekt_rekomendaciy_po_arterialnoy_gipertenzii_u_vzroslyh/) (дата обращения: 03.05.2023).
3. Williams B., Mancia G., Spiering W., eds. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2018; 39: 3021–3104.
4. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., eds. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003; 289 (19): 2560–2572.
5. Salam A., Kanukula R., Atkins E., eds. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens. 2019; 37 (9): 1768–1774. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002096.
6. Selak V., Webster R., Stepien S., eds. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a polypill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials. Heart. 2019; 105 (1): 42–48.
7. Webster R., Patel A., Selak V., eds. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. Int J Cardiol. 2016; 205: 147–156.
8. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ. 2003; 326 (7404): 1427.
9. Drawz P.E., Pajewski N.M., Bates J.T., eds. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure: results from the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) ambulatory blood pressure study. Hypertension. 2017; 69 (1): 42–50.
10. Atkins E.R., Chow C.K. Low-Dose Combination Therapy for Initial Treatment of Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2020; 22 (9): 65.
11. Mahmud A., Feely J. Low-dose quadruple antihypertensive combination. Hypertension. 2007; 49 (2): 272–275.
12. Chow C.K., Thakkar J., Bennett A., eds. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. Lancet. 2017; 389 (10073): 1035–1042.
13. Webster R., Salam A., de Silva H., eds. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. JAMA. 2018; 320 (6): 566–579.
14. Munoz D., Uzoije P., Reynolds C., eds. Polypill for cardiovascular disease prevention in an underserved population. N Engl J Med. 2019; 381 (12): 1114–1123.
15. Chow K.C., Atkins E.R., Hillis G.S., eds. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. The Lancet. 2021; 398 (10305): 1043–1052.
16. Chow C.K., Atkins E.R., Billot L., eds. Ultra-low-dose quadruple combination blood pressure-lowering therapy in patients with hypertension: The QUARTET randomized controlled trial protocol. Am Heart J. 2021; 231: 56–67.
17. Baldrige A.S., Huffman M.D., Lazar D., eds. Efficacy and safety of a quadruple ultra-low-dose treatment for hypertension (QUARTET USA): Rationale and design for a randomized controlled trial. Am Heart J. 2022; 254: 183–193.

18. O'Hagan E.T., McIntyre D., Nguyen T., Chow C.K. Hypertension therapy using fixed-dose polypills that contain at least three medications. *Heart*. 2023; 21. URL: <https://heart.bmj.com/content/early/2023/02/20/heartjnl-2022-321496.long> (дата обращения: 08.05.2023). DOI: 10.1136/heartjnl-2022-321496.
19. Bergler-Klein J. What's new in the ESC 2018 guidelines for arterial hypertension: The ten most important messages. *Wien Klin Wochenschr*. 2019; 131 (7): 180–185.
20. Mancia G., Parati G., Bilo G., Choi J., eds. Blood pressure control by the nifedipine GITS-telmisartan combination in patients at high cardiovascular risk: the TALENT study. *J Hypertens*. 2011; 29 (3): 600–609.

Поступила в редакцию 13.05.2023; принята 21.05.2023.

#### Авторский коллектив

**Окороква Татьяна Олеговна** – врач-кардиолог, ГБУЗ РК «Керченская больница № 1 им. Н.И. Пирогова». 298302, Россия, г. Керчь, ул. Ж. Дудник, 1; e-mail: [petr\\_ugadaev@mail.ru](mailto:petr_ugadaev@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8888-8168>.

**Крючкова Ольга Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: [kryuchkova62@yandex.ru](mailto:kryuchkova62@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>.

#### Образец цитирования

Окороква Т.О., Крючкова О.Н. Перспективы использования стартовой тройной антигипертензивной терапии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023; 3: 67–78. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-67-78.

## PROSPECTS FOR INITIAL TRIPLE ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

T.O. Okorokova<sup>1</sup>, O.N. Kryuchkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kerch hospital № 1 named after N.I. Pirogov, Kerch, Russia;

<sup>2</sup> V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

*The currently recommended initial dual antihypertensive therapy (AHT) results in poor blood pressure (BP) control, whereas most patients should undergo triple-combination therapy to achieve target levels. We have found only foreign publications concerning initial triple antihypertensive treatment.*

*The aim of the study is to compare the traditional step by step strategy of drug administration and application of three antihypertensive drugs simultaneously.*

*Materials and Methods. Trial subjects were divided into 2 groups: patients who received conventional dual therapy followed by a third drug agent (n=59) and patients who received initial triple AHT (n=57). The frequency of prescribed drugs and their dosage were comparable. The examination was carried at hospital according to the current standards of medical care for hypertensive adults. Values <140/90 mm Hg were taken as BP target level. Office blood pressure was tested 1 and 3 months after the therapy. 24-hour BP control was carried out 12 weeks after treatment.*

*Results. The analysis of cardiovascular risks (CVRs) did not reveal significant intergroup differences (p>0.05). Both treatment regimens demonstrated fewer complaints and a comparable frequency of adverse reactions (p>0.05). Intergroup comparison conducted 1 month after treatment showed lower SBP and DBP levels (p<0.001) and a significant decrease in blood pressure in the 2<sup>nd</sup> group compared to baseline (p<0.001). The chance of achieving BP target level with the traditional scheme was 0.20, while with the initial triple AHT it was 2.35. The odds ratio was 11.53 (95 % CI 4.76; 27.96).*

*Conclusion. Initial triple antihypertensive therapy has an advantage over the conventional one due to faster achievement of BP target levels. Given the comparable efficacy and frequency of adverse reactions, the strategy may be of interest for further study and implementation in practical medicine.*

**Key words:** hypertension, initial antihypertensive therapy, triple therapy, blood pressure.

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

### Author contributions

Research concept and design: Okorokova T.O., Kryuchkova O.N.

Literature search, participation in the research study, data processing: Okorokova T.O., Kryuchkova O.N.

Statistical data processing: Okorokova T.O.

Data analysis and interpretation: Okorokova T.O., Kryuchkova O.N.

Text writing and editing: Okorokova T.O., Kryuchkova O.N.

### References

1. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii 2020 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2020; 25 (3): 3786 (in Russian).
2. Rossiyskoe kardiologicheskoe obshchestvo. *Proekt klinicheskikh rekomendatsiy 2022. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh* [Russian Society of Cardiology. Draft of clinical guidelines 2022. Arterial hypertension in adults]. Available at: [https://scardio.ru/news/novosti\\_obschestva/proekt\\_rekomendatsiy\\_po\\_arterialnoy\\_gipertenzii\\_u\\_vzroslykh/](https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/proekt_rekomendatsiy_po_arterialnoy_gipertenzii_u_vzroslykh/) (accessed: May 03, 2023) (in Russian).
3. Williams B., Mancia G., Spiering W., eds. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39: 3021–3104.
4. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., eds. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289 (19): 2560–2572.
5. Salam A., Kanukula R., Atkins E., eds. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2019; 37 (9): 1768–1774. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002096.
6. Selak V., Webster R., Stepien S., eds. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a poly-pill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart*. 2019; 105 (1): 42–48.
7. Webster R., Patel A., Selak V., eds. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol.* 2016; 205: 147–156.
8. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003; 326 (7404): 1427.
9. Drawz P.E., Pajewski N.M., Bates J.T., eds. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure: results from the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) ambulatory blood pressure study. *Hypertension*. 2017; 69 (1): 42–50.
10. Atkins E.R., Chow C.K. Low-Dose Combination Therapy for Initial Treatment of Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2020; 22 (9): 65.
11. Mahmud A., Feely J. Low-dose quadruple antihypertensive combination. *Hypertension*. 2007; 49 (2): 272–275.
12. Chow C.K., Thakkar J., Bennett A., eds. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. *Lancet*. 2017; 389 (10073): 1035–1042.
13. Webster R., Salam A., de Silva H., eds. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 320 (6): 566–579.
14. Munoz D., Uzoije P., Reynolds C., eds. Polypill for cardiovascular disease prevention in an underserved population. *N Engl J Med*. 2019; 381 (12): 1114–1123.
15. Chow K.C., Atkins E.R., Hillis G.S., eds. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *The Lancet*. 2021; 398 (10305): 1043–1052.
16. Chow C.K., Atkins E.R., Billot L., eds. Ultra-low-dose quadruple combination blood pressure-lowering therapy in patients with hypertension: The QUARTET randomized controlled trial protocol. *Am Heart J*. 2021; 231: 56–67.

17. Baldrige A.S., Huffman M.D., Lazar D., eds. Efficacy and safety of a quadruple ultra-low-dose treatment for hypertension (QUARTET USA): Rationale and design for a randomized controlled trial. *Am Heart J.* 2022; 254: 183–193.
18. O'Hagan E.T., McIntyre D., Nguyen T., Chow C.K. Hypertension therapy using fixed-dose polypills that contain at least three medications. *Heart.* 2023; 21. Available at: <https://heart.bmj.com/content/early/2023/02/20/heartjnl-2022-321496.long> (accessed: May 8, 2023). DOI: 10.1136/heartjnl-2022-321496.
19. Bergler-Klein J. What's new in the ESC 2018 guidelines for arterial hypertension: The ten most important messages. *Wien Klin Wochenschr.* 2019; 131 (7): 180–185.
20. Mancia G., Parati G., Bilo G., Choi J., eds. Blood pressure control by the nifedipine GITS-telmisartan combination in patients at high cardiovascular risk: the TALENT study. *J Hypertens.* 2011; 29 (3): 600–609.

Received May 13, 2023; accepted May 21, 2023.

#### Information about the authors

**Okorokova Tat'yana Olegovna**, Cardiologist, Kerch Hospital № 1 named after N.I. Pirogov. 298302, Russia, Kerch, Zh. Dudnik St., 1; e-mail: [petr\\_ugadaev@mail.ru](mailto:petr_ugadaev@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8888-8168>.

**Kryuchkova Ol'ga Nikolaevna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: [kryuchkova62@yandex.ru](mailto:kryuchkova62@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>.

#### For citation

Okorokova T.O., Kryuchkova O.N. Perspektivy ispol'zovaniya startovoy troynoy antigipertenzivnoy terapii [Prospects for initial triple antihypertensive therapy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2023; 3: 67–78. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-67-78 (in Russian).

УДК 616.15-07

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-79-87

## ВЛИЯНИЕ ДОНОРСТВА ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 1 СТЕПЕНИ

В.А. Разин, И.М. Воротников, В.В. Гноевых,  
А.Ю. Смирнова, Р.Р. Шарафутдинова

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

*В настоящее время донорство крови и сохранение здоровья доноров являются важнейшими задачами системы здравоохранения.*

*Цель работы – изучение влияния донорства крови на показатели артериального давления у доноров с артериальной гипертензией.*

*Материалы и методы. Проведено обследование 100 активных доноров цельной крови в возрасте  $40,3 \pm 7,5$  года с артериальной гипертензией 1-й степени низкого и умеренного риска, не получавших ее медикаментозного лечения, а также динамическое наблюдение за ними в течение 12 мес. Осуществлен контроль уровней эритроцитов и гемоглобина, суточное мониторирование артериального давления. Для статистического анализа данных использована программа Statistica 10.*

*Результаты. В ходе исследования выявлено, что динамика показателей артериального давления зависит от развития в результате дач крови железодефицитной анемии. Так, у 17 доноров крови с артериальной гипертензией в случае развития анемии через год после начала донаций крови выявлено увеличение среднесуточного САД на 4,0 % ( $p < 0,05$ ), среднесуточного ДАД на 3,9 % ( $p < 0,05$ ), вариабельности САД в дневной период на 33 % ( $p < 0,05$ ), вариабельности ДАД в дневной период на 28,8 % ( $p < 0,05$ ), отмечено возрастание встречаемости патологических ритмов АД. У 83 доноров с АГ, у которых через 12 мес. не развилась анемия, наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение САД и ДАД, а также их вариабельности.*

*Выводы. У доноров цельной крови с артериальной гипертензией 1-й степени, не принимающих антигипертензивную терапию, наблюдается положительная динамика показателей артериального давления, а у пациентов, у которых на фоне донаций крови развивается анемия, наблюдается негативная динамика показателей артериального давления.*

**Ключевые слова:** донор крови, артериальная гипертензия, анемия, суточное мониторирование, артериальное давление.

**Введение.** В настоящее время самой массовой неинфекционной пандемией остается артериальная гипертензия (АГ), которая продолжает вносить свой вклад в инвалидизацию и смертность населения Российской Федерации. Другой важнейшей проблемой является необходимость наличия большого пула относительно здоровых доноров крови. С учетом того, что сердечно-сосудистые заболевания, и артериальная гипертензия в т.ч., в настоящее время молодеют, возникает диспропорция в росте потребности в препаратах крови и сокращении числа потенциальных доноров. При этом АГ 1-й степени не является противопоказанием к донорству крови (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.09.2001 № 364). Учитывая данный факт,

необходимо оценить влияние донорства крови на течение АГ у данной категории лиц для оптимизации процесса донаций с целью недопущения исключения лиц из пула потенциальных доноров.

Регулярное донорство является одним из основных факторов, приводящих к потере железа у доноров крови [1–6] и, как следствие, возникновению железодефицитной анемии – одного из наиболее часто встречаемых осложнений при сдаче крови донорами [7–13].

При проведении некоторых эпидемиологических исследований была продемонстрирована связь между регулярным донорством цельной крови и снижением риска сердечно-сосудистых событий [14, 15]. В исследовании C.R. France et al. было показано, что регуляр-

ное донорство крови снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний за счет снижения уровня артериального давления [16], однако, по мнению других исследователей, данный вопрос является спорным [17]. В свою очередь сниженный уровень гемоглобина ассоциируется с недостаточным контролем артериального давления и является маркером повышенного кардиоваскулярного риска [18]. Поэтому постоянный контроль за донорами крови с АГ 1-й степени для недопущения прогрессирования данного заболевания и сохранения пула доноров является чрезвычайно важным.

**Цель исследования.** Оценить влияние донорства цельной крови на динамику артериального давления при артериальной гипертензии 1-й степени в течение 12 мес.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 100 доноров цельной крови с АГ 1-й степени низкого и умеренного риска, а также динамическое наблюдение за ними. В исследование были включены доноры, не получавшие в период наблюдения (12 мес.) антигипертензивных препаратов и продолжавшие осуществлять донации крови. У обследуемых в течение 12 мес. изучались показатели артериального давления (средние цифры АД, суточный профиль АД, индекс времени АД, вариабельность АД, скорость и величина утреннего подъема АД) по данным суточного мониторирования АД (СМАД). Для этого ретроспективно анализировались данные доноров крови с исходной АГ в зависимости от развития у них железодефицитной анемии. Основную группу составили доноры с АГ, у которых через 1 год донорства крови наблюдалось развитие анемии (17 чел.), в группу сравнения вошли доноры, у которых развития анемии не произошло (83 чел.). Контрольные точки исследования – до начала первой донации и через год от момента первой дачи крови.

У всех доноров было взято добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Возраст испытуемых составлял от 20 до 65 лет, средний возраст –  $40,3 \pm 7,5$  года. Мужчин было 46,0 %, женщин – 54,0 %.

Всем донорам проводился общий анализ крови исходно, перед каждой донацией и через год от момента первой донации.

В качестве критериев анемии принимались критерии экспертов ВОЗ: у мужчин число эритроцитов  $<4,0$  млн/мкл, гемоглобин  $<130$  г/л, гематокрит  $<39$  %; у женщин число эритроцитов  $<3,8$  млн/мкл, гемоглобин  $<120$  г/л, гематокрит  $<36$  % [15].

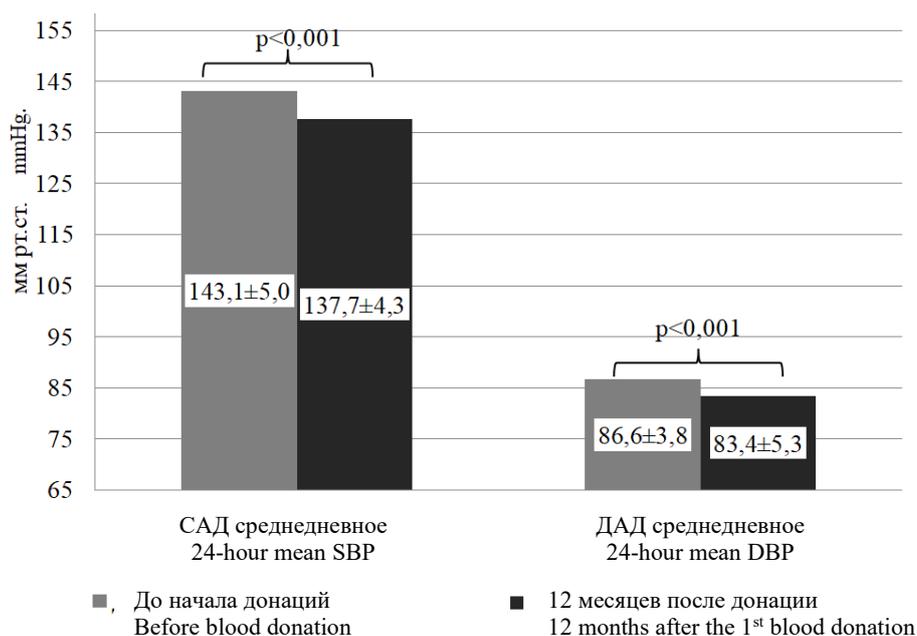
СМАД проводилось в соответствии с международными рекомендациями [19]. Измерения выполнялись автоматически на протяжении 24 ч с интервалом 15 мин в активный период (с 07:00 по 23:00) и 30 мин – в период сна (с 23:00 по 07:00). Анализировались следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), средние значения систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового артериального давления (ПАД), нагрузка давлением по индексу времени (ИВ) и индексу площади (ИП), вариабельность АД. Все включенные в исследование вели дневник, в котором отражали качество сна, время пробуждения, уровень активности, время приема лекарственных препаратов и пищи.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 10.

**Результаты и обсуждение.** У доноров цельной крови, имеющих АГ 1-й степени, через 12 мес. активного донорства наблюдалась разнонаправленная динамика показателей АД в зависимости от развития железодефицитной анемии.

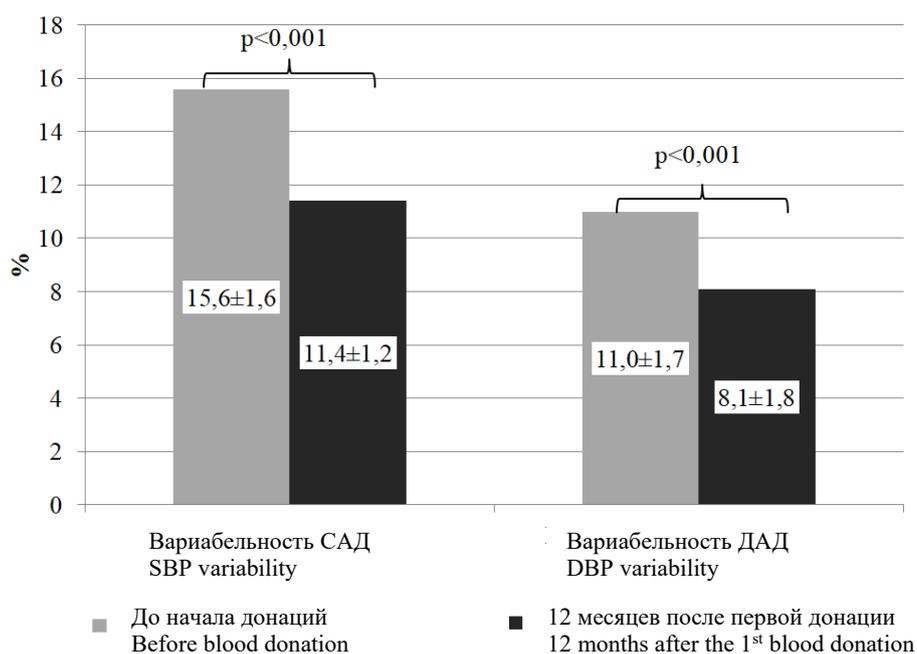
Так, у 83 доноров с АГ 1-й степени, у которых через 12 мес. не развилась анемия, отмечалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение САД и ДАД по данным СМАД. Динамика среднесуточных значений АД представлена на рис. 1.

Кроме того, в этой группе доноров отмечалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение вариабельности АД (САД и ДАД) (рис. 2).



**Рис. 1.** Динамика средних САД и ДАД у доноров с АГ 1-й степени без анемии

**Fig. 1.** Dynamics of 24-hour mean SBP and DBP in donors with stage 1 hypertension without anemia



**Рис. 2.** Динамика вариабельности САД и ДАД в дневной период у доноров с АГ 1-й степени без анемии

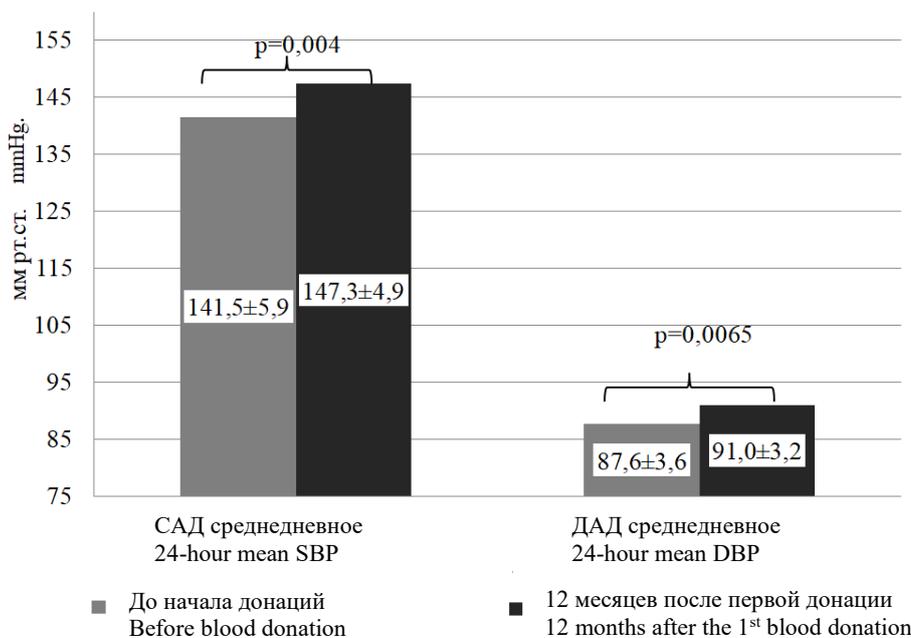
**Fig. 2.** Dynamics of daytime SBP and DBP variability in donors with stage 1 hypertension without anemia

Таким образом, у доноров крови с АГ 1-й степени через 12 мес. после начала регулярных донаций было выявлено статистически значимое снижение следующих показателей: САД среднесуточного на 2,2 % ( $p<0,001$ ) и среднеедневного на 3,8 % ( $p<0,001$ ), ДАД

среднесуточного на 5,3 % ( $p<0,001$ ) и среднеедневного на 3,7 % ( $p<0,001$ ), вариабельности САД днем на 26,9 % ( $p<0,001$ ) и ночью на 22,2 % ( $p<0,001$ ), вариабельности ДАД днем на 26,4 % ( $p<0,001$ ) и ночью на 20,8 % ( $p<0,001$ ).

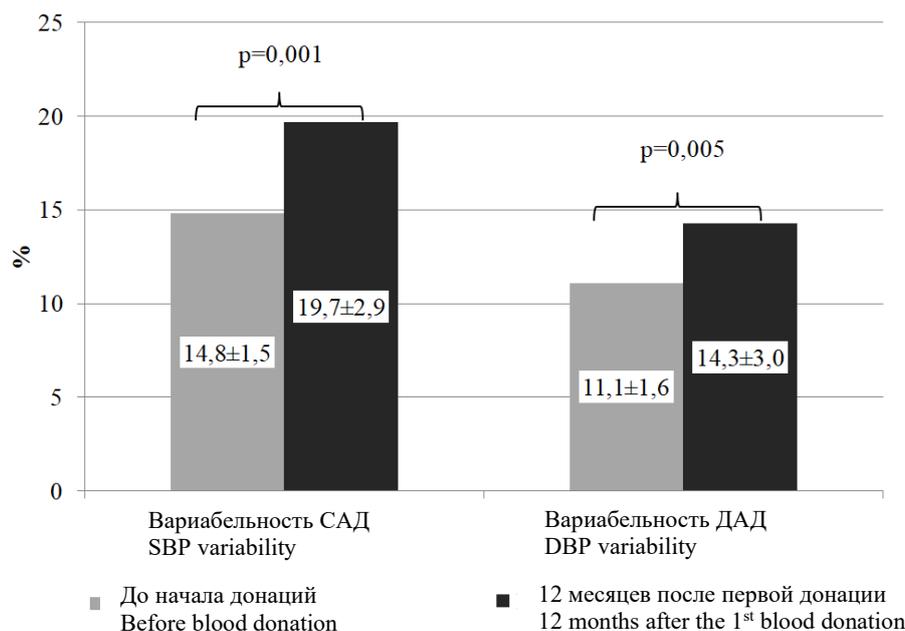
Однако у 17 доноров, у которых в течение 12 мес. активного донорства крови развилась анемия, отмечалась негативная динамика показателей АД по данным СМАД. В частности у этих испытуемых выявлено статистически значимое увеличение САД среднесуточного на 4,3 % ( $p=0,02$ ) и среднедневного на

4,0 % ( $p=0,01$ ) (рис. 3), ДАД среднесуточного на 6,9 % ( $p<0,001$ ) и среднедневного на 3,9 % ( $p=0,024$ ), вариабельности САД днем на 33 % ( $p=0,001$ ) и ночью на 40 % ( $p=0,001$ ), вариабельности ДАД днем на 28,8 % ( $p=0,005$ ) (рис. 4) и ночью на 18,5 % ( $p=0,001$ ).



**Рис. 3.** Динамика среднедневных САД и ДАД у доноров с АГ 1-й степени с развившейся анемией

**Fig. 3.** Dynamics of 24-hour mean SBP and DBP in donors with stage 1 hypertension and anemia

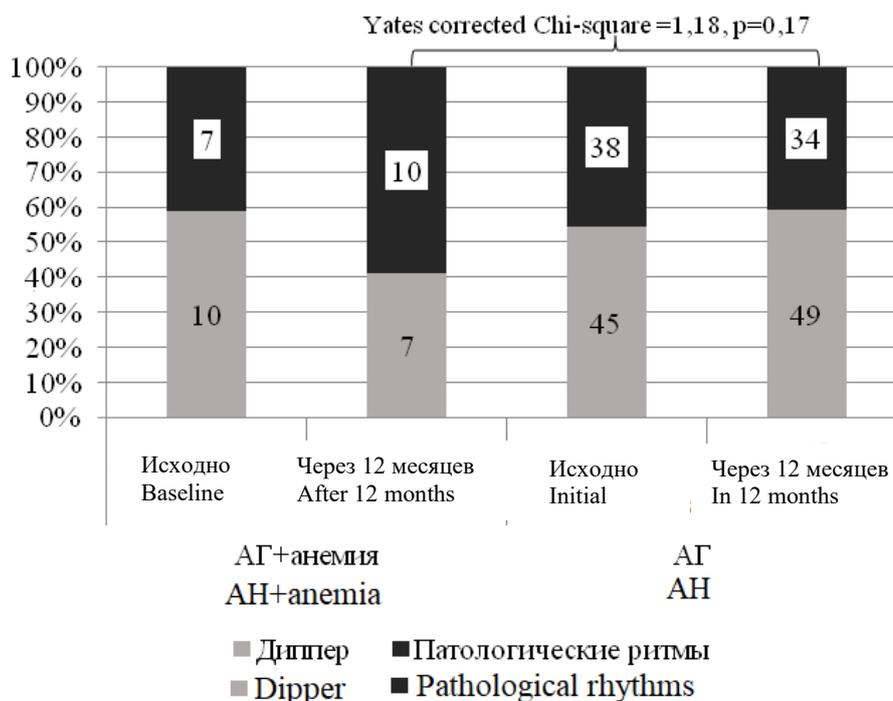


**Рис. 4.** Динамика вариабельности САД и ДАД в дневной период у доноров с АГ 1-й степени с развившейся анемией

**Fig. 4.** Dynamics of daytime SBP and DBP variability in donors with stage 1 hypertension and anemia

У доноров с АГ 1-й степени, у которых впоследствии развилась анемия, также отмечалось недостоверное увеличение частоты патологических суточных ритмов АД (нон-диппер, найт-пиккер, овер-диппер) ( $p > 0,05$ ), что

может быть связано с небольшим количеством исследуемых лиц. Возможно, при увеличении числа наблюдений показатель статистической значимости изменится.



**Рис. 5.** Изменение суточных ритмов АД у доноров крови с АГ 1-й степени в зависимости от развития анемии через 1 год донаций

**Fig. 5.** Changes in circadian blood pressure rhythms in blood donors with stage 1 hypertension according to anemia progression, 1 year after the 1<sup>st</sup> blood donations

**Заключение.** Таким образом, у доноров цельной крови с артериальной гипертензией 1-й степени, не принимающих антигипертензивную терапию, наблюдается положительная динамика показателей артериального давления. Однако у доноров с АГ 1-й степени, у которых на фоне донаций крови развивается анемия, отмечается обратная динамика. Для

снижения негативных последствий донорства крови у пациентов с артериальной гипертензией (анемия и ухудшение показателей АД) необходим индивидуализированный подход, заключающийся в снижении частоты донаций крови за год, динамическом наблюдении за показателями гемоглобина, обмена железа, артериального давления.

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

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Разин В.А., Воротников И.М.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Разин В.А., Воротников И.М., Гноевых В.В., Смирнова А.Ю., Шарафутдинова Р.Р.

Статистическая обработка данных: Разин В.А., Воротников И.М., Смирнова А.Ю., Шарафутдинова Р.Р.

Анализ и интерпретация данных: Разин В.А., Воротников И.М., Гноевых В.В.

Написание и редактирование текста: Разин В.А., Воротников И.М.

## Литература

1. *Abdullah S.M.* The effect of repeated blood donations on the iron status of male Saudi blood donors. *Blood Transfus.* 2011; 9 (2): 167–171.
2. *Рогачевский О.В., Жибурт Е.Б., Чемоданов И.Г.* Железодефицитная анемия у доноров крови. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27 (3): 4–9.
3. *Матрохина О.И., Зайцева Г.А., Платонова Г.К.* Обмен железа у лиц, награжденных знаком «Почетный донор России». *Вестник Службы крови России.* 2013; 3: 27–30.
4. *Gandhi M.J., Duffy K., Benike M.* Effect of increasing hemoglobin cutoff in male donors and increasing interdonation interval in whole blood donors at a hospital-based blood donor center. *Transfusion.* 2012; 52: 1880–1888.
5. *Moore C., Sambrook J., Walker M.* The INTERVAL trial to determine whether intervals between blood donations can be safely and acceptably decreased to optimise blood supply: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 363.
6. *Spencer B.R., Johnson B., Wright D.J.* Potential impact on blood availability and donor iron status of changes to donor hemoglobin cutoff and interdonation intervals. *Transfusion.* 2016; 56: 1994–2004.
7. *Goldman M., Germain M., Gregoire Y.* Biomedical Excellence for Safer Transfusion Collaborative (BEST) Investigators. Safety of blood donation by individuals over age 70 and their contribution to the blood supply in five developed countries: a BEST Collaborative group study. *Transfusion.* 2019; 59 (4): 1267–1272.
8. *Bryant B.J., Yau Y.Y., Arceo S.M., Hopkins J.A., Leitman S.F.* Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome. *Transfusion.* 2013; 53 (8): 1637–1644. DOI: 10.1111/trf.12061.
9. *Macher S., Drexler C., Lindenau I.* High-dose intravenously administered iron versus orally administered iron in blood donors with iron deficiency: study protocol for a randomised, controlled trial. *Trials.* 2016; 17 (1): 527.
10. *Vuk T., Magnussen K., De Kort W.* International forum: An investigation of iron status in blood donors. *Blood Transfus.* 2017; 15: 20–41.
11. *Smith G.A., Fisher S.A., Doree C.* Oral or parenteral iron supplementation to reduce deferral, iron deficiency and/or anaemia in blood donors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 3 (7): 90.
12. *Воротников И.М., Разин В.А., Ламзин И.М., Хапман М.Э.* Анемия и латентный дефицит железа у активных доноров плазмы. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2021; 1: 84–91. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-84-91.
13. *Дерпак Ю.Ю.* Коррекция выявленных нарушений обмена железа у регулярных доноров крови. *Медицинская наука и образование Урала.* 2015; 1: 34–37.
14. *Tuomainen T.P., Salonen R.* Cohort study of relation between donating blood and risk of myocardial infarction in 2682 men in eastern Finland. *BMJ.* 1997; 314: 793–794.
15. *Holsworth R.E., Cho Y.I., Weidman J.J., Sloop G.D., St Cyr J.A.* Cardiovascular benefits of phlebotomy. – relationship to changes in hemorheological variables. *Perfusion.* 2014; 29: 102–116. DOI: 10.1177/0267659113505637.
16. *France C.R., France J.L., Himawan L.K., Kessler K.A., Rebosa M.* Donating Blood on a Regular Basis Appears to Reduce Blood Pressure, but Appearances Can Be Deceiving. *Transfusion.* 2017; 57 (4): 933–937. DOI: 10.1111/trf.13975.
17. *Vorotnikov I.M., Razin V.A., Lamzin I.M., Khapman M.E.* Features of the dynamics of blood pressure in whole blood donors. *European Journal of Cardiovascular Nursing.* 2021; 19 (1): 57.
18. *Paul B., Wilfred N.C., Woodman R.* Prevalence and correlates of anaemia in essential hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physio.* 2008; 35 (12): 1461–1464.
19. *O'Brien E., Parati G., Stergiou G., Asmar R., Beilin L.* European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.* 2013; 31 (9): 1731–1768. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.

Поступила в редакцию 08.04.2023; принята 17.07.2023.

**Авторский коллектив**

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

**Воротников Илья Михайлович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Batman26121989@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5725-7550>.

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

**Смирнова Анна Юрьевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: arximed4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>.

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

**Образец цитирования**

Разин В.А., Воротников И.М., Гноевых В.В., Смирнова А.Ю., Шарафутдинова Р.Р. Влияние донорства цельной крови на показатели артериального давления при артериальной гипертензии 1 степени. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 3: 79–87. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-79-87.

**IMPACT OF WHOLE BLOOD DONATION ON BLOOD PRESSURE  
IN STAGE 1 HYPERTENSION****V.A. Razin, I.M. Vorotnikov, V.V. Gnoevykh, A.Yu. Smirnova, R.R. Sharafutdinova**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*At present, blood donation and donors' health are the imperatives of the healthcare system.*

*The aim of the paper is to study the impact of blood donation on blood pressure in hypertensive donors.*

*Materials and Methods. During 12 months, the authors examined and followed-up 100 frequent whole blood donors, aged 40.3±7.5, with stage 1 hypertension. The donors did not receive any drug treatment for hypertension. The authors also monitored erythrocyte and hemoglobin levels, and 24-hour blood pressure. Statistica 10 software was used for statistical data analysis.*

*Results. The study revealed that the dynamics of blood pressure depended on anemia, which could develop as a result of blood donations. Thus, one year after the 1<sup>st</sup> blood donation, we observed an increase in 24-hour mean SBP by 4.0 % ( $p<0.05$ ), 24-hour mean DBP by 3.9 % ( $p<0.05$ ), daytime SBP variability by 33 % ( $p<0.05$ ), and daytime DBP variability by 28.8 % ( $p<0.05$ ) in 17 blood donors with hypertension in case of anemia progression. Pathological BP rhythms also increased. We noted a statistically significant ( $p<0.05$ ) decrease in SBP and DBP, as well as SBP and DBP variability in 83 donors with hypertension who did not develop anemia in 12 months.*

*Conclusion. Whole blood donors with stage 1 hypertension, who do not undergo antihypertensive therapy, demonstrate positive blood pressure dynamics, whereas those who develop anemia as a result of blood donations show negative blood pressure dynamics.*

**Key words:** blood donor, hypertension, anemia, 24-hour monitoring, blood pressure.

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

### Author contributions

Research concept and design: Razin V.A., Vorotnikov I.M.

Literature search, participation in the research study, data processing: Razin V.A., Vorotnikov I.M., Gnoevykh V.V., Smirnova A.Yu., Sharafutdinova R.R.

Statistical data processing: Razin V.A., Vorotnikov I.M., Smirnova A.Yu., Sharafutdinova R.R.

Data analysis and interpretation: Razin V.A., Vorotnikov I.M., Gnoevykh V.V.

Text writing and editing: Razin V.A., Vorotnikov I.M.

### References

1. Abdullah S.M. The effect of repeated blood donations on the iron status of male Saudi blood donors. *Blood Transfus.* 2011; 9 (2): 167–171.
2. Rogachevskiy O.V., Zhiburt E.B., Chemodanov I.G. Zhelezodefitsitnaya anemiya u donorov krovi [Iron deficiency anemia in blood donors]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2018; 27 (3): 4–9 (in Russian).
3. Matrokhina O.I., Zaytseva G.A., Platonova G.K. Obmen zheleza u lits, nagrazhdennykh znakom «Pochetnyy donor Rossii» [Exchange of iron in Honorary Donors of Russia]. *Vestnik Sluzhby krovi Rossii.* 2013; 3: 27–30 (in Russian).
4. Gandhi M.J., Duffy K., Benike M. Effect of increasing hemoglobin cutoff in male donors and increasing interdonation interval in whole blood donors at a hospital-based blood donor center. *Transfusion.* 2012; 52: 1880–1888.
5. Moore C., Sambrook J., Walker M. The INTERVAL trial to determine whether intervals between blood donations can be safely and acceptably decreased to optimise blood supply: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 363.
6. Spencer B.R., Johnson B., Wright D.J. Potential impact on blood availability and donor iron status of changes to donor hemoglobin cutoff and interdonation intervals. *Transfusion.* 2016; 56: 1994–2004.
7. Goldman M., Germain M., Gregoire Y. Biomedical Excellence for Safer Transfusion Collaborative (BEST) Investigators. Safety of blood donation by individuals over age 70 and their contribution to the blood supply in five developed countries: a BEST Collaborative group study. *Transfusion.* 2019; 59 (4): 1267–1272.
8. Bryant B.J., Yau Y.Y., Arceo S.M., Hopkins J.A., Leitman S.F. Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome. *Transfusion.* 2013; 53 (8): 1637–1644. DOI: 10.1111/trf.12061.
9. Macher S., Drexler C., Lindenau I. High-dose intravenously administered iron versus orally administered iron in blood donors with iron deficiency: study protocol for a randomised, controlled trial. *Trials.* 2016; 17 (1): 527.
10. Vuk T., Magnussen K., De Kort W. International forum: An investigation of iron status in blood donors. *Blood Transfus.* 2017; 15: 20–41.
11. Smith G.A., Fisher S.A., Doree C. Oral or parenteral iron supplementation to reduce deferral, iron deficiency and/or anaemia in blood donors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 3 (7): 90.
12. Vorotnikov I.M., Razin V.A., Lamzin I.M., Khapman M.E. Anemiya i latentnyy defitsit zheleza u aktivnykh donorov plazmy [Anemia and latent iron deficiency in frequent plasma donors]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2021; 1: 84–91. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-84-91 (in Russian).
13. Derpak Yu.Yu. Korrektsiya vyyavlennykh narusheniy obmena zheleza u regulyarnykh donorov krovi [Treatment of iron metabolism disorders in frequent blood donors]. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2015; 1: 34–37 (in Russian).
14. Tuomainen T.P., Salonen R. Cohort study of relation between donating blood and risk of myocardial infarction in 2682 men in eastern Finland. *BMJ.* 1997; 314: 793–794.
15. Holsworth R.E., Cho Y.I., Weidman J.J., Sloop G.D., St Cyr J.A. Cardiovascular benefits of phlebotomy – relationship to changes in hemorheological variables. *Perfusion.* 2014; 29: 102–116. DOI: 10.1177/0267659113505637.
16. France C.R., France J.L., Himawan L.K., Kessler K.A., Rebosa M. Donating Blood on a Regular Basis Appears to Reduce Blood Pressure, but Appearances Can Be Deceiving. *Transfusion.* 2017; 57 (4): 933–937. DOI: 10.1111/trf.13975.
17. Vorotnikov I.M., Razin V.A., Lamzin I.M., Khapman M.E. Features of the dynamics of blood pressure in whole blood donors. *European Journal of Cardiovascular Nursing.* 2021; 19 (1): 57.

18. Paul B., Wilfred N.C., Woodman R. Prevalence and correlates of anaemia in essential hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physio.* 2008; 35 (12): 1461–1464.
19. O'Brien E., Parati G., Stergiou G., Asmar R., Beilin L. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.* 2013; 31 (9): 1731–1768. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.

*Received April 08, 2023; accepted July 17, 2023.*

#### Information about the authors

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

**Vorotnikov Il'ya Mikhaylovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Teaching Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Batman26121989@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5725-7550>.

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

**Smirnova Anna Yur'evna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: arximed4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>.

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

#### For citation

Razin V.A., Vorotnikov I.M., Gnoevykh V.V., Smirnova A.Yu., Sharafutdinova R.R. Vliyanie donorstva tsel'noy krovi na pokazateli arterial'nogo davleniya pri arterial'noy gipertenzii 1 stepeni [Impact of whole blood donation on blood pressure in stage 1 hypertension]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2023; 3: 79–87. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-79-87 (in Russian).

УДК 616.8-07

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-88-94

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Д.И. Чиж<sup>1</sup>, О.В. Теплухина<sup>1</sup>, А.Ю. Кравченко<sup>1</sup>, Е.Н. Обедкина<sup>2</sup>

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

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

*Расстройства аутистического спектра (РАС) – нарушение нейropsychического развития, приобретающее все большую распространенность. Неуклонный рост заболеваемости, задержка постановки диагноза требуют расширения и совершенствования диагностических методов с целью ранней коррекции и улучшения качества жизни пациентов.*

*Цель исследования. Выявить особенности изменения коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) у детей из групп риска по формированию РАС, а также у детей с уже установленным диагнозом для определения степени тяжести задержки речевого развития и составления комплекса коррекционных мероприятий.*

*Материалы и методы. Было обследовано 50 детей с РАС: 40 мальчиков и 10 девочек. Группа контроля состояла из 23 детей в том же возрастном диапазоне без клинических признаков РАС и задержки речевого развития (ЗРР): 15 мальчиков и 8 девочек. При регистрации КСВП определяли доминирующую латентность V пика. Оценивали параметры распределений величин латентных периодов пиков КСВП.*

*Результаты. Было выявлено некоторое замедление проведения импульсов IV пика у детей с РАС в возрасте старше 5 лет, в более ранней возрастной группе данные изменения считают клинически незначимыми. При оценке V пика наблюдалось резкое снижение скорости проведения акустических сигналов во всех возрастных группах по сравнению с контролем. Результаты оценки КСВП показывают наличие в исследуемой группе детей с РАС выраженного замедления проведения слуховой информации структурами ствола мозга на мезенцефальном уровне по сравнению с группой контроля.*

*Выводы. Для детей с РАС характерны нарушения скоростных и частотных характеристик функционирования слуховых трактов ствола мозга. Выявленное снижение скорости V пика важно для диагностики, в т.ч. дифференциальной диагностики задержек речевого развития, составления комплекса и проведения ранних коррекционных мероприятий, а также для профилактики нарушений развития у детей раннего возраста.*

**Ключевые слова:** расстройство аутистического спектра, коротколатентные слуховые вызванные потенциалы, ствол головного мозга, слуховой тракт.

**Введение.** Расстройство аутистического спектра (РАС) – специфическое нарушение нейropsychического развития, характеризующееся отклонениями в социальном взаимодействии, стереотипным поведением и в ряде случаев когнитивным дефицитом. Манифест заболевания приходится на ранний детский возраст и характеризуется задержкой психоречевого развития и нарушением социально-коммуникативных функций.

По данным ВОЗ, распространенность РАС во всем мире составляет 1 случай на 100 детей.

Неуклонный рост заболеваемости, задержка постановки диагноза требуют расширения и совершенствования диагностических методов с целью ранней коррекции и улучшения качества жизни пациентов.

Однозначного понимания этиологии и патогенеза РАС в настоящий момент не достигнуто. Существует несколько этиологических теорий развития аутизма: серотониновая, теория нейроинтоксикации, опиоидная и др. Также выделяют теорию наличия общего неврологического дефицита, препятствующего

щего овладению речью и процессу коммуникации. Возможной причиной данного дефицита может служить функциональная незрелость структур головного мозга [1].

В различных исследованиях речевые нарушения у детей с РАС связывают с более медленной миелинизацией и выраженной сопутствующей асимметрией стволовых трактов [2].

Активное формирование речи у детей в наибольшей степени связано с адекватным функционированием слухового анализатора.

Наиболее современным объективным методом диагностики акустической афферентации, в частности у детей раннего возраста и пациентов с различной патологией нервной системы, препятствующей нормальному речевому контакту, является определение коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП). Для диагностических целей наиболее приемлемым является регистрация именно коротколатентных вызванных потенциалов ввиду наиболее стабильной регистрации параметров, сохранной дифференциации всех пиков (I–V), позволяющей проводить исследование как в состоянии бодрствования, так и во сне.

Суть метода состоит в измерении суммарной биоэлектрической активности слухового нерва и подкорковых структур головного мозга в ответ на внешний раздражитель (акустический щелчок). Electrodes фиксируют на голове пациента по следующей схеме: A1, A2 – в области сосцевидных отростков обеих височных костей, Fz (активный электрод) – на границе волосистой части головы по средней линии, Fpz – по средней линии лба книзу от активного электрода. Кривая КСВП характеризуется сложной формой, состоящей из 5 последовательных негативных пиков. Каждый пик соответствует определенному топографо-анатомическому уровню ответа: I пик – слуховой нерв; II пик – улитковые ядра; III пик – верхний оливарный комплекс; IV пик – ядра боковой петли; V пик – нижние бугорки четверохолмия [3–6].

По данным литературы, наиболее часто встречаемыми изменениями КСВП у детей с РАС являются выраженное замедление прове-

дения акустических сигналов на уровне нижних бугорков четверохолмия (V пик), межпиковые задержки на стимулы в интервалах I–III, III–V, I–V. Изменения на уровне ствола головного мозга, в т.ч. на уровне варолиева моста, приводят к нарушению синхронизации нейронального ответа, замедлению проведения импульсов и, как следствие, к развитию характерных проявлений РАС в виде гипотили гиперчувствительности к звуковым раздражителям, нарушению фонематического выделения звуковых сигналов из фонового шума, а также локализации источника звука [7–10].

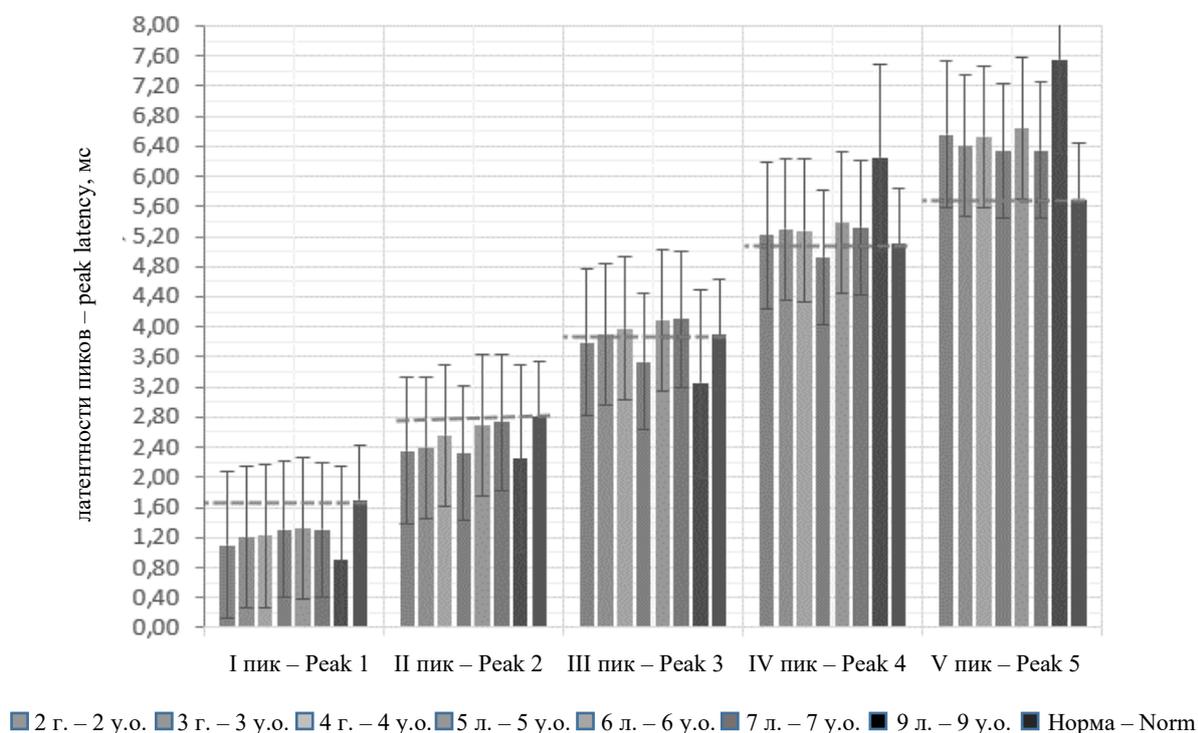
**Цель исследования.** Выявить патогномичные изменения КСВП у детей из групп риска по формированию РАС, а также у детей с уже установленным диагнозом для определения степени тяжести задержки речевого развития и составления комплекса коррекционных мероприятий.

**Материалы и методы.** В научно-практический центр неврологии и эпилептологии «Неокортекс» (г. Пенза) обратились родители 50 детей с расстройством аутистического спектра (F84.0 по МКБ-10). Все дети были осмотрены неврологом, клиническим психологом, логопедом-дефектологом НПЦ «Неокортекс». Исследования КСВП назначались в качестве дополнительных клинических диагностических процедур. Диагнозы были выставлены и подтверждены психиатром. Все дети проходили аудиометрическое обследование и не имели нарушений слуха по заключению сурдологов. Для всех детей были получены информированные согласия их родителей на проведение исследования. Группу исследуемых составили 40 мальчиков и 10 девочек в возрасте от 2 до 9 лет. У всех детей наблюдались аутистические черты в поведении и дисгармоничное психоречевое развитие. Группа контроля состояла из 23 детей в том же возрастном диапазоне без клинических признаков РАС и задержки речевого развития (ЗРР): 15 мальчиков и 8 девочек. Данная группа была также осмотрена неврологами НПЦ «Неокортекс», по заключениям которых никаких нарушений в речевом развитии выявлено не было.

Регистрация КСВП проводилась при помощи электромиографа Sinapsis. Использовали отведения: сосцевидный отросток слева и справа – вертекс. Чашечковые электроды фиксировали с использованием адгезивной кондуктивной пасты, заземляющий электрод размещали в точке Frz. В качестве стандартного стимула использовали щелчок длительностью 0,1 мс и интенсивностью 70–120 dB. Стимулы предъявляли при помощи головного телефона (TDH39) отдельно в левое и правое ухо с частотой 10,1 Гц. На анализируемых трассах при модифицированной стимуляции и среднем числе усреднений (1000–1500, каждый длительностью 12 мс), без трасс, содержащих артефакты (с их автоматической резекцией при превышении порога амплитудной дискриминации 30–40 мВ), определяли доминирующий V пик с последующим за ним позитивным отклонением и его пиковую латентность. Оценивали параметры (средние, стандартные отклонения) распределений величин

латентных периодов пиков и межпиковых интервалов КСВП.

**Результаты и обсуждение.** По данным анализа было определено ускорение проведения акустических сигналов в возрастных группах 2, 3 и 9 лет на уровне слухового нерва (I пик) по сравнению с нормальными значениями, однако данные изменения носят физиологичный характер и не являются патологическими. При оценке латентности IV пика было выявлено некоторое замедление проведения импульсов у детей с РАС в возрасте старше 5 лет, в более ранней возрастной группе данные изменения принято считать клинически незначимыми для интерпретационной диагностики. Значимых изменений в отношении II–III пика выявлено не было. На уровне нижних бугорков четверохолмия (V пик) наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) резкое снижение скорости проведения акустических сигналов во всех возрастных группах по сравнению с нормальными значениями (рис. 1).



**Рис. 1.** Средние показатели латентности пиков (I–V) по возрастам у детей с РАС

**Fig. 1.** Mean peak latencies (I–V) by age in children with autism spectrum disorders

Количественные средние величины в каждой возрастной группе представлены в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1Общий групповой показатель латентности пиков (I–V) по возрастам, мс  
General group index of peak latencies (I–V) by age, ms

Возраст, лет Age, y.o.	Латентность пиков, мс Peak latency, ms				
	Исследуемая группа (n=50) Study group (n=50)				
	I	II	III	IV	V
2	1,1±0,43	2,35±0,67	3,79±0,75	5,22±0,74	6,55±0,87*
3	1,22±0,3	2,38±0,48	3,93±0,69	5,27±0,68	6,38±0,72*
4	1,22±0,53	2,56±0,6	3,98±0,72	5,28±0,74	6,53±0,61*
5	1,31±0,65	2,32±0,74	3,54±0,51	4,93±0,64	6,33±0,86*
6	1,32±0,35	2,69±0,45	4,09±0,32	5,38±0,27	6,63±0,54*
9	1,3±0,2	2,7±0,4	4,1±0,3	5,3±0,1	6,4±0,7*
Нормальные показатели, мс Norm, ms	1,7±0,15	2,8±0,17	3,9±0,19	5,1±0,24	5,7±0,25*
	Группа контроля (n=23) Control Group (n=23)				
2	1,71±0,09	2,8±0,1	3,9±0,17	5,1±0,23	5,7±0,21
3	1,71±0,1	2,78±0,28	3,93±0,09	5,1±0,17	5,7±0,19
4	1,7±0,13	2,81±0,1	3,9±0,12	5,12±0,14	5,7±0,2
5	1,69±0,12	2,82±0,04	3,89±0,21	5,1±0,14	5,71±0,09
6	1,72±0,09	2,81±0,15	3,9±0,18	5,11±0,17	5,7±0,24
9	1,7±0,11	2,8±0,16	3,9±0,17	5,1±0,22	5,7±0,22

**Примечание.** \* – различия достоверны по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$ .

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

Результаты оценки КСВП демонстрируют наличие у детей с РАС выраженного замедления проведения слуховой информации структурами ствола мозга на мезенцефальном уровне по сравнению с группой контроля.

**Заключение.** Замедление проведения слуховой информации структурами ствола головного мозга характерно для детей с нарушениями языкового развития различного генеза, в т.ч. и для детей с аутизмом. Недостаточная

миелинизация слуховых трактов ствола мозга может приводить к затруднениям в восприятии речи и нарушениям ее формирования.

Результаты исследования показали, что для детей с РАС характерны нарушения скоростных характеристик функционирования слуховых трактов ствола мозга на мезенце-

фальном уровне. Эта информация важна для проведения ранних коррекционных мероприятий, направленных на функциональное развитие ствола мозга и профилактику нарушений развития, которую можно начинать до манифестации признаков РАС или уже на стадии выраженных клинических проявлений.

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

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Чиж Д.И., Обедкина Е.Н., Теплухина О.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Теплухина О.В., Кравченко А.Ю.

Статистическая обработка данных: Теплухина О.В., Кравченко А.Ю., Обедкина Е.Н., Чиж Д.И.

Анализ и интерпретация данных: Теплухина О.В., Кравченко А.Ю.

Написание и редактирование текста: Теплухина О.В., Кравченко А.Ю., Обедкина Е.Н., Чиж Д.И.

### Литература

1. *Ефимова В.Л., Лысова И.А.* Акустические стволовые вызванные потенциалы у детей с аутизмом и расстройствами речевого развития до и после тренинга по методу А. Томатиса. Комплексные исследования детства. 2019; 2: 98–106.
2. *Ефимова В.Л., Николаева Е.И., Фроловская О.В.* Особенности восприятия звуковых сигналов детьми с нарушениями речи и детьми с расстройством аутистического спектра. Психология и психотехника. 2023; 1: 12–25.
3. *Максудова Х.Н., Юльбарсов О.Б.* КСВП в дифференциальной диагностике тугоухости у детей. Молодой ученый. 2015; 6: 280–283.
4. *Гнездицкий В.В.* Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог; 1997. 253.
5. *Дульнев В.В., Слюсарь Т.А.* Характеристика коротколатентных слуховых вызванных потенциалов у детей с церебральным параличом. Нервно-мышечные болезни. 2019; 1: 52–60.
6. *Самойлова Е.В., Петрова К.В.* Обследование слуха у детей. Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. 2020; 2: 20–23.
7. *Кузнецова Е.* Задержка речевого развития: нейрофизиологический подход. Врач. 2017; 8: 47–50.
8. *Ефимова В.Л., Фроловская О.В.* Особенности корковых слуховых вызванных потенциалов при аутизме (обзор зарубежных исследований). Комплексные исследования детства. 2022; 1: 66–72.
9. *Ишанова Ю.С.* Объективная оценка слухового ответа у детей с расстройствами аутистического спектра. Практика педиатра. 2021; 4: 44–49.
10. *Николаева Е.И., Ефимова В.Л.* Признаки функциональной незрелости мозга у детей со специфическим расстройством формирования школьных навыков. Известия РГПУ им. А.И. Герцена. 2017; 186: 84–93.

Поступила в редакцию 11.04.2023; принята 22.05.2023.

### Авторский коллектив

**Чиж Дарья Ивановна** – детский невролог, эпилептолог, ООО Научно-практический центр неврологии и эпилептологии «Неокортекс». 440039, Россия, г. Пенза, ул. Воровского, 42; e-mail: prc-neocortex@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-4426>.

**Теплухина Олеся Владимировна** – техник кабинета функциональной диагностики, ООО Научно-практический центр неврологии и эпилептологии «Неокортекс». 440039, Россия, г. Пенза, ул. Воровского, 42; e-mail: oleca9941@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2039-0080>.

**Кравченко Алина Юрьевна** – техник кабинета функциональной диагностики, ООО Научно-практический центр неврологии и эпилептологии «Неокортекс». 440039, Россия, г. Пенза, ул. Воровского, 42; e-mail: alya.kravchenko.99@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-2173-657X>.

**Обедкина Елена Николаевна** – ординатор-невролог, 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>.

#### Образец цитирования

Чиж Д.И., Теплухина О.В., Кравченко А.Ю., Обедкина Е.Н. Особенности изменения стволовых вызванных потенциалов у детей с расстройствами аутистического спектра. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 3: 88–94. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-88-94.

## CHANGES IN STEM EVOKED POTENTIALS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

D.I. Chizh<sup>1</sup>, O.V. Teplukhina<sup>1</sup>, A.Yu. Kravchenko<sup>1</sup>, E.N. Obedkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific and Practical Center for Neurology and Epileptology “Neocortex”, Penza, Russia;

<sup>2</sup>Penza Institute for Advanced Medical Education, Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia

*Autism spectrum disorders (ASDs) are neurodevelopmental disorders that are becoming more and more common. The steady incidence rate and delayed diagnosis require the expansion and improvement of diagnostic methods for early correction and improvement of patients' quality of life.*

*The purpose of the study is to identify the changes in short-latency auditory evoked potentials (SAEPs) in children at risk for ASD formation, as well as in children with ASDs in order to determine the severity of speech delay and to draw up a corrective plan.*

*Materials and Methods. The authors examined 50 children with ASDs: 40 boys and 10 girls. The control group consisted of 23 children of the same age without clinical signs of ASDs and speech delay (15 boys and 8 girls). When registering SAEPs, peak 5 dominant latency was determined. The distribution parameters of the latent period values of SAEP peaks were estimated.*

*Results. A slight delay in peak 4 impulse conduction was found in children with ASDs over the age of 5. In the earlier age groups, these changes were considered clinically insignificant. When assessing peak 5, a sharp decrease in the speed of acoustic signals was observed in all age groups compared with the control. The results of SAEP assessment showed a pronounced slowdown in the conduction of auditory information by the brainstem at the mesencephalic level in children with ASDs compared to the control.*

*Conclusion. Children with ASDs are characterized by disturbances in the speed and frequency characteristics of brainstem auditory tracts. The revealed decrease in peak 5 velocity is important for diagnosis, including differential diagnosis of speech delay, drawing up a corrective plan and carrying out early corrective measures, and for the prevention of developmental disorders in young children.*

**Key words:** autism spectrum disorders, short-latency auditory evoked potentials, brain stem, auditory tract.

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

#### Author contributions

Research concept and design: Chizh D.I., Obedkina E.N., Teplukhina O.V.

Literature search, participation in the research study, data processing: Teplukhina O.V., Kravchenko A.Yu.

Statistical data processing: Teplukhina O.V., Kravchenko A.Yu., Obedkina E.N., Chizh D.I.

Data analysis and interpretation: Teplukhina O.V., Kravchenko A.Yu.

Text writing and editing: Teplukhina O.V., Kravchenko A.Yu., Obedkina E.N., Chizh D.I.

#### References

1. Efimova V.L., Lysova I.A. Akusticheskie stvolovye vyzvannye potentsialy u detey s autizmom i rasstroystvami rechevogo razvitiya do i posle treninga po metodu A. Tomatisa [Brainstorm auditory evoked potentials in children with autism and speech development disorders before and after the Tomatis training]. *Kompleksnyye issledovaniya detstva*. 2019; 2: 98–106 (in Russian).

2. Efimova V.L., Nikolaeva E.I., Frolovskaya O.V. Osobennosti vospriyatiya zvukovykh signalov det'mi s narusheniyami rechi i det'mi s rasstroystvom autisticheskogo spektra [Peculiarities of perception of sounds by children with speech disorders and children with autism spectrum disorder]. *Psikhologiya i psikhotekhnika*. 2023; 1: 12–25 (in Russian).
3. Maksudova Kh.N., Yul'barsov O.B. KSVP v differentsial'noy diagnostike tugoukhosti u detey [SAEP in differential diagnosis of hearing loss in children]. *Molodoy uchenyy*. 2015; 6: 280–283 (in Russian).
4. Gnezditskiy V.V. *Vyzvannye potentsialy mozga v klinicheskoy praktike* [Evoked brain potentials in clinical practice]. Taganrog; 1997. 253 (in Russian).
5. Dul'nev V.V., Slyusar' T.A. Kharakteristika korotkolatentnykh slukhovykh vyzvannykh potentsialov u detey s serebral'nym paralichom [Characterization of short-latency auditory evoked potentials in children with cerebral palsy]. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2019; 1: 52–60 (in Russian).
6. Samoylova E.V., Petrova K.V. Obsledovanie slukha u detey [Hearing tests in children]. *Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii*. 2020; 2: 20–23 (in Russian).
7. Kuznetsova E. Zaderzhka rechevogo razvitiya: neyrofiziologicheskiy podkhod [Speech delay: Neurophysiological approach]. *Vrach*. 2017; 8: 47–50 (in Russian).
8. Efimova V.L., Frolovskaya O.V. Osobennosti korkovykh slukhovykh vyzvannykh potentsialov pri autizme (obzor zarubezhnykh issledovaniy) [Cortical auditory evoked potentials in autism spectrum disorders (foreign literature review)]. *Kompleksnyye issledovaniya detstva*. 2022; 1: 66–72 (in Russian).
9. Ishanova Yu.S. Ob"ektivnaya otsenka slukhovogo otveta u detey s rasstroystvami autisticheskogo spektra [Objective assessment of auditory response in children with autism spectrum disorders]. *Praktika pediatria*. 2021; 4: 44–49 (in Russian).
10. Nikolaeva E.I., Efimova V.L. Priznaki funktsional'noy nezrelosti mozga u detey so spetsificheskim rasstroystvom formirovaniya shkol'nykh navykov [Signs of functional immaturity of the brain in children with a specific disorder in the formation of school skills]. *Izvestiya RGPU im. A.I. Gertsena*. 2017; 186: 84–93 (in Russian).

Received April 11, 2023; accepted May 22, 2023.

#### Information about the authors

**Chizh Dar'ya Ivanovna**, Pediatric Neurologist, Epileptologist, Scientific and Practical Center for Neurology and Epileptology “Neocortex”. 440039, Russia, Penza, Vorovskogo St., 42; e-mail: npc-neocortex@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-4426>.

**Teplukhina Olesya Vladimirovna**, Technician, Functional Diagnostics Room, Scientific and Practical Center for Neurology and Epileptology “Neocortex”. 440039, Russia, Penza, Vorovskogo St., 42; e-mail: oleca9941@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2039-0080>.

**Kravchenko Alina Yur'evna**, Technician, Functional Diagnostics Room, Scientific and Practical Center for Neurology and Epileptology “Neocortex”. 440039, Russia, Penza, Vorovskogo St., e-mail: alya.kravchenko.99@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-2173-657X>.

**Obedkina Elena Nikolaevna**, Resident Neurologist, Penza Institute for Advanced Medical Education, Branch of the 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>.

#### For citation

Chizh D.I., Teplukhina O.V., Kravchenko A.Yu., Obedkina E.N. Osobennosti izmeneniya stvolovykh vyzvannykh potentsialov u detey s rasstroystvami autisticheskogo spektra [Changes in stem evoked potentials in children with autism spectrum disorders]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 3: 88–94. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-88-94 (in Russian).

УДК 61-616-018

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-95-108

## ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРА К БЕЛКУ ПРОГРАММИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК PD-1 И ЕГО ЛИГАНДА PD-L1 ПРИ СЕРОЗНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ HIGH-GRADE

В.Н. Журман<sup>1</sup>, Н.Г. Плехова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия

*В последнее время большой интерес вызывает иммунотерапевтическое лечение рака яичников. Это связано с открытием сигнального пути чекпойнтов (контрольных точек) иммунитета PD-1/PD-L1, способных осуществлять управление выраженностью и продолжительностью аутоиммунного ответа.*

*Цель. Определить зависимость уровня экспрессии рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 от степени пролиферативной активности клеток серозного рака яичников high-grade.*

*Материалы и методы. Исследование выполнено в ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории. Материал взят в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» в период с 2016 по 2021 г. Проведен анализ патологоанатомического материала методом иммуногистохимии с использованием антител p53, Ki-67, PD-L1, Anti-Hu CD279 (PD-1). В основную группу вошли 74 пациентки с серозным раком яичников high-grade, в сравнительную – 26 пациенток с доброкачественными опухолями яичников.*

*Результаты. Установлено наличие экспрессии рецептора PD-1 и лиганда PD-L1 в опухолевых тканях при раке яичников. Определено повышение позитивной реакции на Ki-67 и p53 в зависимости от степени дифференцировки и стадии опухолевого процесса.*

*Выводы. Несмотря на заявленную иммуномодулирующую функцию, высокие уровни PD-1 и PD-L1 являются индикаторами неблагоприятного прогноза при раке яичников. Полученные данные показывают, что молекулы PD-1 и PD-L1 являются биологически значимыми регуляторами иммунного ответа при серозном раке яичников high-grade, что служит аргументом в пользу оценки противоопухолевых лекарственных препаратов, ингибирующих иммунные контрольные точки. Вышеуказанное позволяет утверждать, что продукция лиганда PD-L1 в клетках иммунной системы, которые инфильтрируют опухоль, рассматривается как благоприятный прогностический фактор. Статистически значимая прямая связь между Ki-67 и PD-L1 доказывает прямую зависимость экспрессии лиганда PD-L1 от степени пролиферативной активности опухоли яичников. Статистически значимая обратная связь между p53 и PD-1 показывает зависимость экспрессии PD-1 от апоптотических изменений в опухоли яичников.*

**Ключевые слова:** рак яичников, Ki-67, p53, PD-1/PD-L1.

**Введение.** Злокачественные опухоли яичников составляют 25 % от всех злокачественных новообразований женских половых органов, чаще выявляются на III–IV стадии и имеют высокие показатели летальности, несмотря на агрессивные хирургические подходы и разнообразие противоопухолевой лекарственной терапии [1, 2]. Средний возраст пациенток с впервые выявленным диагнозом составляет 55 лет. В структуре злокачественных новообразований яичников на эпителиальные формы рака яичников приходится до

90 % случаев, из них 70 % составляют серозные карциномы high-grade и low-grade [3].

Ингибирующие иммунологические контрольные точки (чекпойнт-ингибиторы) – это система связанных с сигнальными путями ингибиторных механизмов, регулирующих активацию и модуляцию иммунного ответа. Они способны ограничивать неадекватное распознавание иммунными клетками нормальной ткани и препятствовать запуску аутоиммунных реакций. К представителям системы иммунологических чекпойнтов относят рецептор про-

граммированной клеточной гибели PD-1 и его лиганд PD-L1, ген активации лимфоцитов LAG-3, гликопротеин цитотоксических Т-клеток CTLA-4, а также белок-3, содержащий Т-клеточный Ig и муцин TIM-3. С помощью иммунологических контрольных точек клетки опухолей способны ускользать от иммунного ответа, приобретая тем самым устойчивость к действию иммунной системы [1, 4].

Рецептор PD-1 имеет два лиганда – PD-L1 (B7-H1, CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273), которые относятся к семейству CD28, и экспрессируется на активированных Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, НК-клетках [5]. PD-L1 экспрессируется на макрофагах, поверхности Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток, эндотелиальных клеток сердца, гемопоэтических, эпителиальных, глиальных клеток, клеток плаценты, паренхиматозных клеток ( $\beta$ -клеток поджелудочной железы, эндотелиально-сосудистых клеток) [6]. PD-L1 препятствует развитию аутоиммунных реакций, содействует дифференцировке наивных клеток CD4<sup>+</sup> в индуцируемые CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>Treg [7, 8]. PD-L1 является продуктом гена CD274, который располагается на 9-й хромосоме. Контроль активности данного гена осуществляется за счет участия регуляторного фактора интерферона-1 (IRF-1) и транскрипционного фактора STAT1 [9].

PD-L2 в норме экспрессируется на дендритных клетках и активированных макрофагах [10].

Активация PD-1/PD-L1-пути является одним из важнейших механизмов обеспечения иммуносупрессии при злокачественных опухолях. Рецептор PD-1 и его лиганд – перспективные терапевтические мишени и предикторы эффективности анти-PD-1/PD-L-иммунотерапии [11, 12]. Данные иммунные контрольные точки изучают в качестве молекулярных маркеров общего прогноза течения опухолевых заболеваний и выживаемости. В частности, существуют исследования, демонстрирующие негативное влияние их повышенной экспрессии на клиническое течение некоторых видов опухолей [13–15]. Выявлена взаимосвязь экспрессии рецептора PD-1 и/или его лиганда PD-L1 с метастазированием и степенью злокачественности рака яичников

[16, 17]. Также выявлена взаимосвязь с мутациями генов BRCA1/2, TP53 и микросателлитной нестабильностью, которая определяется в качестве маркера чувствительности опухоли к анти-PD-1/PD-L-терапии [18, 19].

Осуществляется все больше серьезных попыток применения данной терапии моноклональными антителами при раке яичников, в т.ч. резистентном к цитостатическим противоопухолевым препаратам [20–22].

**Цель исследования.** Определить зависимость уровня экспрессии рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 от степени пролиферативной активности клеток рака яичников.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено в ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории. Материал взят в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» в период с 2016 по 2021 г. Проведен анализ патологоанатомического материала 74 пациенток с серозным раком яичников high-grade (код по МКБ: C56) с использованием антител p53, Ki-67, PD-L1, Anti-Hu CD279 (PD-1). Средний возраст женщин составлял 57±11 лет. В сравнительную группу вошли 26 пациенток с доброкачественными опухолями яичников и отсутствием тяжелой сопутствующей патологии. Их средний возраст составлял 54±13 лет.

Для иммуногистохимического анализа срезы, зафиксированные на стекле с адгезивным покрытием, дважды депарафинизировались в ксилоле по 3 мин, дважды дегидрировались в 96 % этаноле по 3 мин, 80 % спирте 3 мин, 70 % спирте 3 мин и затем помещались в дистиллированную воду на 3 мин.

Для температурной активации и протеолитической обработки проводилась демаскировка антигена (эпитопов), восстанавливающая иммунореактивность иммуногена. Для этого срезы помещались в цитратно-натриевый буфер (Antigen Retrieval Buffer pH 6.0) и ставились в микроволновую печь мощностью 700 Вт на 4 мин.

Затем стекла со срезами промывались 2 раза в Tris-HCl-буфере (0,5 % TWEEN®20, pH 7.6) по 5 мин. Буфер обновлялся после каждой промывки.

Для снижения вероятности появления ложноположительных реакций наносился раствор, блокирующий активность типичных для тканей неспецифических эндогенных пероксидаз и предотвращающий связывание с ними молекул DAB-Chromogen и возникновение за счет этого неспецифической окраски – Hydrogen Peroxide Block (Spring bioscience). Проводилась инкубация во влажной камере в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем срезы снова дважды промывались в Tris-HCl-буфере по 5 мин.

В целях предотвращения смешивания антител срезы протирались для удаления излишек буфера, но оставались влажными и отделялись друг от друга гидрофобным карандашом.

Для предотвращения возникновения неспецифического фонового окрашивания в результате связывания специфических первичных антител с компонентами опухолевой ткани за счет гидрофобных и электролитических взаимодействий наносилась неиммунная сыворотка, блокирующая активность неспецифических белков (Protein Block, pH 7.6, Spring bioscience), но при этом не влияющая на взаимодействие первичных антител с антигенами. Затем происходила инкубация в течение 10 мин во влажной камере с последующими двумя промывками по 5 мин.

Далее наносились первичные (специфические) антитела. Для исследования рецептора PD-1 выжидалось время до полного высыхания антител. Затем срез заключался под стекло с использованием геля Fluoromount Aqueous Mounting Medium (Sigma). Для исследования белков Ki-67, p53 и лиганда PD-L1 наносились соответствующие специфические антитела и срезы инкубировались 24 ч при +4 °C в холодильной камере.

По истечении времени инкубации срезы промывались по 4 раза в Tris-HCl-буфере, после чего наносились вторичные биотинилизованные поливалентные антитела козы (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent, Spring bioscience) и проводилась инкубация во влажной камере в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем срезы промывались 4 раза в Tris-HCl буфере. Далее наносились меченные пероксида-

зой антитела против стрептавидина (Streptavidin Peroxidase, Spring bioscience) и проводилась 10-минутная инкубация и промывка. Потом наносилась смесь хромогена и DAB-субстрата в соотношении 1:5 и проводилась инкубация в течение 1–2 мин с последующей промывкой. Для визуализации ядер на 20–120 с наносился гематоксилин Майера (BioVitrum), после чего срезы дважды промывались в дистиллированной воде и обезжовивались в 96 % спирте.

Морфометрический анализ экспрессии белков p53, Ki-67, рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 проводился с помощью микроскопического метода. Использовались микроскопы Axio Zeiss Scope. A1 с камерой Olympus DP74 и Olympus CX41 с камерой U-TV0.35XC-2.

Для оценки экспрессии PD-1 и PD-L1 подсчитывалось отношение клеток с позитивным окрашиванием мембраны к общему количеству клеток (TPS – tumor proportion score), результат выражался в пикселях.

Подсчет количества клеток с позитивным окрашиванием и общего количества клеток осуществлялся с помощью программы NIS-Elements BR. Для этого в программу добавлялся снимок препарата через окно «Файл» и «Открыть». После выбора нужного изображения через окно «Бинарное» выбиралось «Определить порог». После этого на экране красным цветом выделялись необходимые для подсчета области. Затем бинарное изображение копировалось в «ROI». И в окне «Измерить» выбиралось «Измерить поле и ROI». Программа, проанализировав количество клеток, открывала таблицу с цифровыми значениями, которая экспортировалась в программу Microsoft Excel. В данной программе вычислялись средние значения по 10 изображениям препаратов для каждого из пациентов и среднее отклонение.

Полученные значения были подвергнуты математической и статистической обработке в программах Microsoft Excel 2016 и STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США).

Проверка на нормальность распределения полученных сравниваемых групп осуществлялась с помощью критерия нормальности Шапиро – Уилка и критерия согласия Колмо-

рова (Колмогорова – Смирнова). В дополнение к этому проверка гипотезы о нормальном распределении выборки проводилась с помощью построения гистограммы эмпирических частот, теоретической кривой и нормального вероятностного графика при их визуальном оценивании.

Поскольку все выборки демонстрировали ненормальное распределение, то определялась медиана и квартильные размахи. Для оценки статистической значимости распределений применялись U-критерий Манна – Уитни, критерий серий Вальда – Вольфовица и двухвыборочный критерий Колмогорова – Смирнова. Для выявления взаимосвязи между экспрессией рецептора PD-1, его лиганда PD-L1, маркера Ki-67, белка p53 и стадией рака яичников, степенью его дифференцировки применялся непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** По клинической стадии больные раком яичников были разделены на пациентов с I стадией – 8 (11 %) чел., со II стадией – 9 (12 %) чел., с III стадией – 31 (42 %) и с IV стадией – 26 (35 %). Значения шкалы ECOG у 70,8 % пациентов составляли 0–1, у 29,2 % больных – 2–3.

При иммуногистохимических исследованиях экспрессия белка PD-1 и его лиганда PD-L1 обнаружена на поверхности мембраны клеток у всех пациентов, в т.ч. и в группе сравнения. Наблюдались статистически значимые снижение экспрессии белка PD-1 и рост экспрессии лиганда PD-L1 при увеличении стадии рака яичников ( $p < 0,001$ ), что подтверждено с помощью критерия Краскела – Уоллиса (H-критерия) (табл. 1, рис. 1). Предположительно, данная зависимость связана с возможным развитием анергии или истощения иммунных клеток вследствие влияния на них опухолевых клеток.

Таблица 1

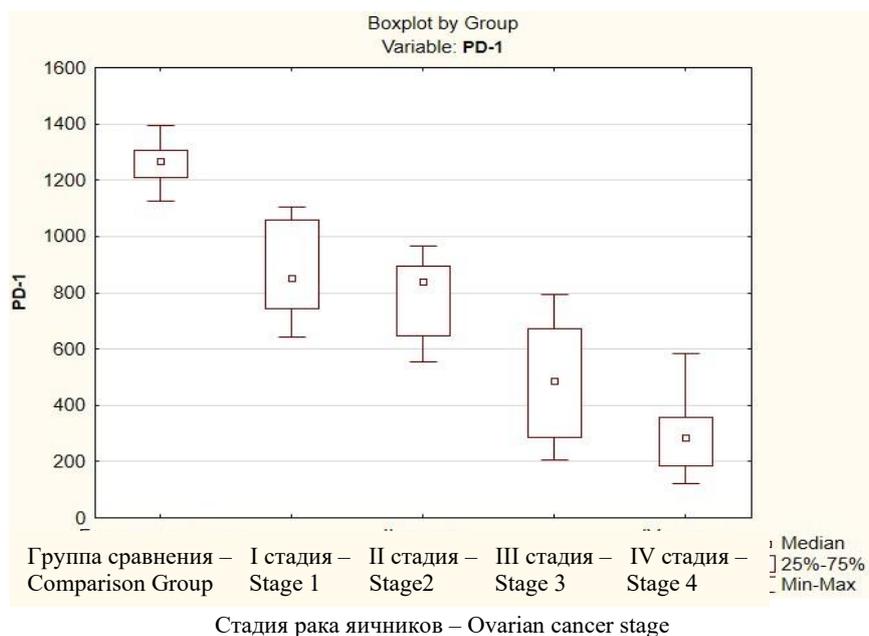
Table 1

**Экспрессия PD-1 и PD-L1  
в зависимости от стадии серозного рака яичников high-grade  
PD-1/PD-L1 expression by the stage of high-grade serous ovarian cancer**

Стадия рака яичников Ovarian cancer stage	n	Показатель экспрессии маркеров Indicator of marker expression			
		PD-1	p	PD-L1	p
I стадия Stage 1	8	852 (785,2; 1047,0)	<0,001 (1; 2–5)	149,5 (66,5; 254,0)	<0,001 (1; 2–5)
II стадия Stage 2	9	841 (647,0; 894,0)	<0,001 (2; 1, 3–5)	277 (219,0; 475,0)	<0,001 (2; 1, 3–5)
III стадия Stage 3	31	486 (291,5; 608,5)	<0,001 (3; 1, 2, 4, 5)	605 (552,5; 703,5)	<0,001 (3; 1, 2, 4, 5)
IV стадия Stage 4	26	287,5 (185,2; 351,2)	<0,001 (4; 1–3, 5)	837,5 (753,0; 1011,5)	<0,001 (4; 1–3, 5)
Группа сравнения Comparison Group	26	1269,5 (1211,7; 1305,2)	<0,001 (5; 1–4)	70,5 (43,5; 118,5)	<0,001 (5; 1–4)

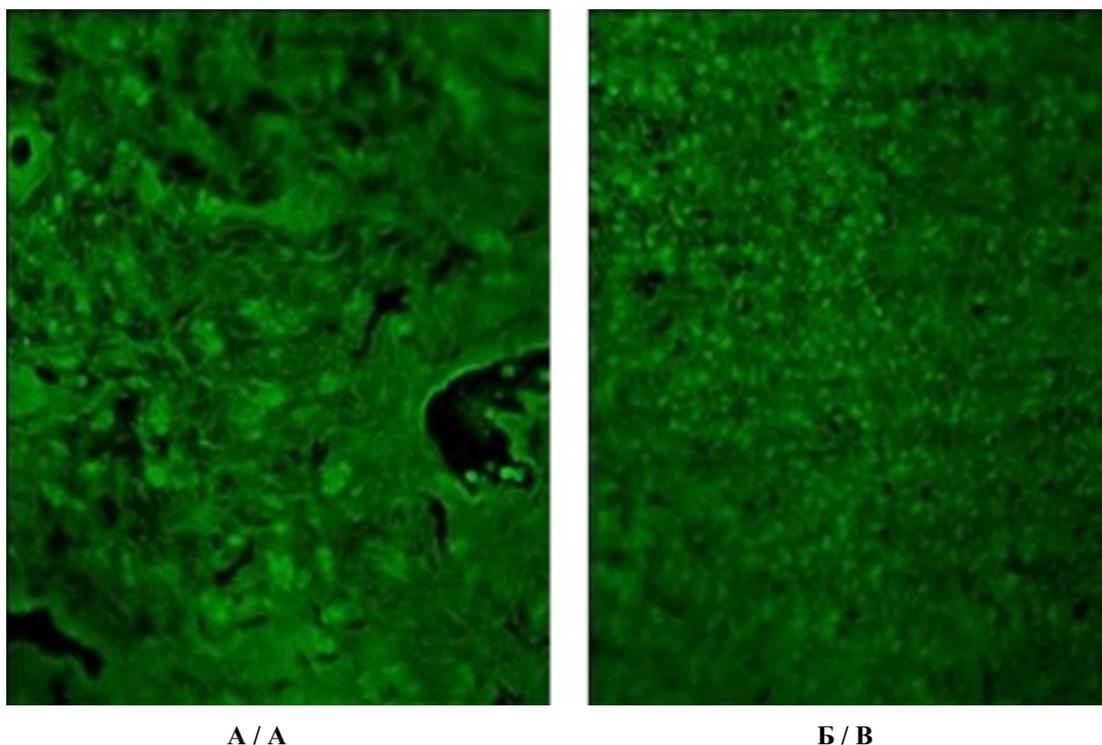
При иммуногистохимическом анализе рецептора PD-1 положительная реакция была представлена флюоресцентным зеленым свечением мембраны иммунных клеток (рис. 2).

Положительная реакция на лиганд PD-L1 проявлялась в виде красно-коричневого окрашивания мембраны опухолевых клеток (рис. 3).



**Рис. 1.** Экспрессия рецептора PD-1 в зависимости от стадии эпителиального рака яичников high-grade

**Fig. 1.** PD-1 expression by the stage of epithelial ovarian cancer

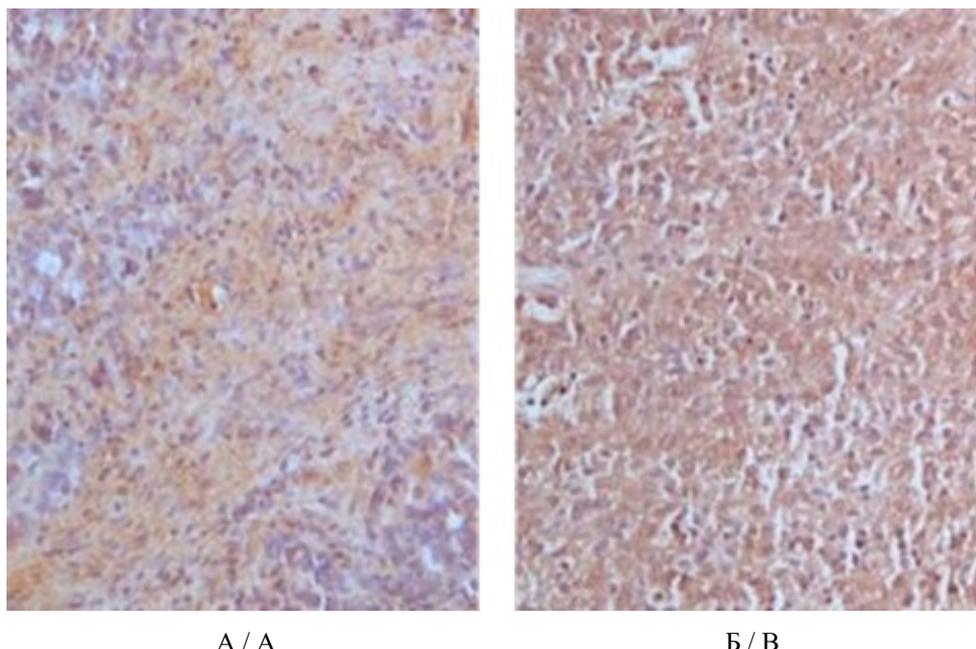


**Рис. 2.** Высокопозитивная реакция на наличие антигена PD-1 в тканях опухоли при серозном раке яичников high-grade:

А – фокальный пятнистый паттерн экспрессии PD-1 на инвазивном крае опухоли;  
 Б – цитоплазматическая локализация и иммунореактивность мембран клеток микроокружения.  
 Иммуногистохимическое окрашивание антителами, меченными флуорохромом Alexa Fluor® 488

**Fig. 2.** Highly positive reaction to PD-1 in tumor tissues in high-grade serous ovarian cancer:

А – focal spotty pattern of PD-1 expression on the invasive tumor edge;  
 Б – cytoplasmic localization and immunoreactivity of microenvironment cell membranes.  
 Immunohistochemical staining with fluorochrome, Alexa Fluor® 488



А / А

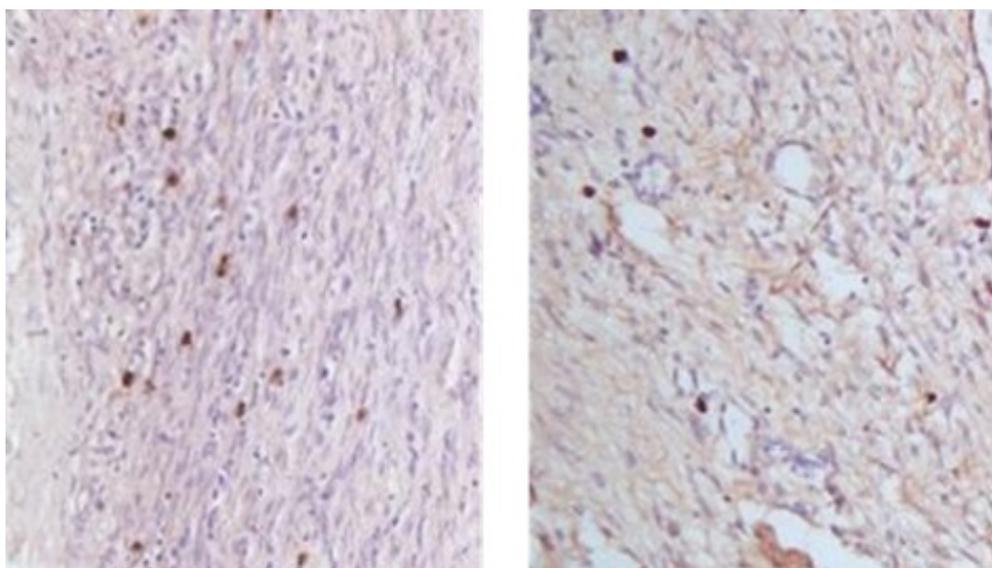
Б / В

**Рис. 3.** Реакция на наличие антигена PD-L1 в тканях опухоли при серозном раке яичников high-grade: А – позитивная реакция низкой степени PD-L1; Б – фокальный пятнистый паттерн высокой экспрессии PD-L1. Иммуногистохимическое окрашивание, окраска ядер гематоксилином Майера

**Fig. 3.** Response to PD-L1 in tumor tissues in high-grade serous ovarian cancer: А – low-grade positive PD-L1; Б – focal patchy pattern of high PD-L1 expression. Immunohistochemical staining, Mayer's hematoxylin nuclei staining

Окрашивание мембраны опухолевых клеток в красно-коричневый цвет связано прежде всего с тем, что лиганд PD-L1 продуцируется клетками опухоли и участвует в механизмах ускользания от иммунного ответа.

При иммуногистохимическом исследовании положительная реакция на белок p53 проявлялась окрашиванием ядер опухолевых клеток в красно-коричневый цвет (рис. 4).



**Рис. 4.** Положительная реакция на белок p53 в тканях опухоли при серозном раке яичников high-grade. Иммуногистохимическое окрашивание, окраска ядер гематоксилином Майера

**Fig. 4.** Positive reaction to p53 protein in tumor tissues in high-grade serous ovarian cancer. Immunohistochemical staining, Mayer's hematoxylin nuclei staining

Анализ показал, что при доброкачественной опухоли маркеры p53 и Ki-67 не обнаруживаются. При увеличении стадии серозного рака яичников high-grade их экспрессия стати-

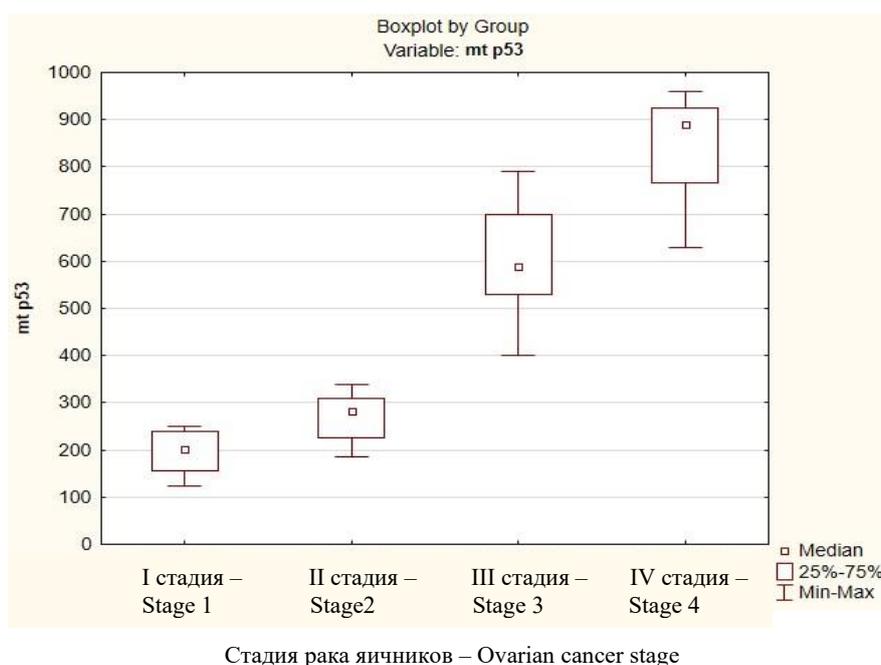
стически значимо увеличивается (табл. 2). Наблюдалось заметное повышение количества данного биологического маркера при увеличении стадии рака яичников (рис. 5).

Таблица 2

Table 2

**Экспрессия маркеров Ki-67 и p53  
в зависимости от стадии серозного рака яичников high-grade  
Ki-67 and p53 expression by the stage of high-grade serous ovarian cancer**

Стадия рака яичников Ovarian cancer stage	n	Показатель экспрессии маркеров Indicator of marker expression			
		Ki-67	p	p53	p
I	8	676 (132,7; 771,7)	<0,001 (1; 2–5)	201,5 (160,7; 238,0)	<0,001 (1; 2–4)
II	9	392 (295,0; 714,0)	<0,001 (2; 1, 3–5)	283 (227,0; 309,0)	<0,001 (2; 1, 3–4)
III	31	781 (681,5; 1054,0)	<0,001 (3; 1, 2, 4, 5)	590 (534,5; 696,5)	<0,001 (3; 1, 2, 4)
IV	26	989 (867,0; 1168,0)	<0,001 (4; 1–3, 5)	889 (771,7; 924,0)	<0,001 (4; 1–3)
Группа сравнения Comparison Group	26	70,5 (31,5; 94,2)	<0,001 (5; 1–4)	-	-



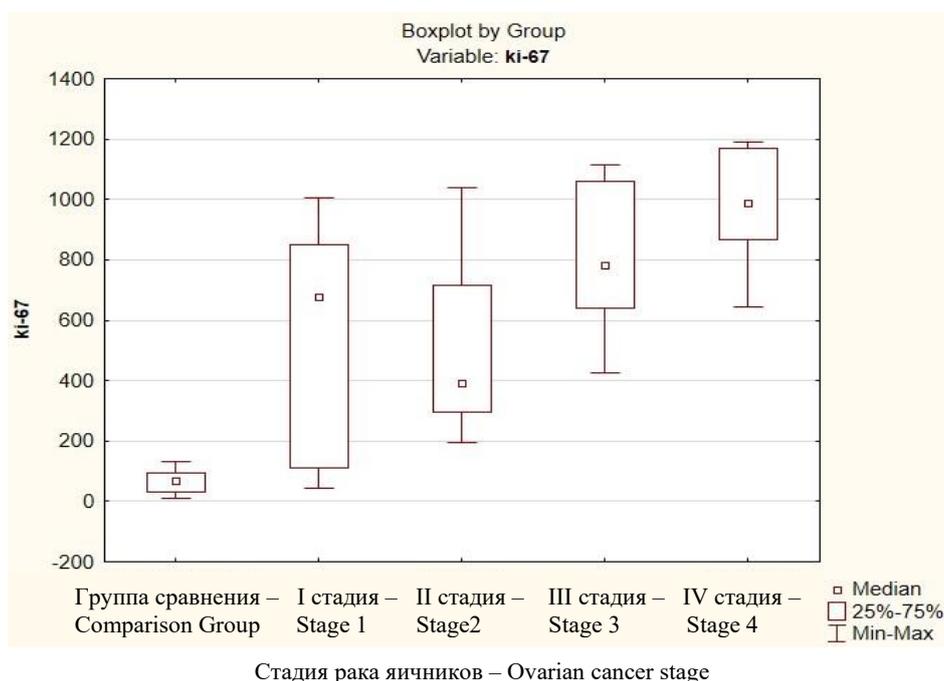
**Рис. 5.** Экспрессия маркера p53 в зависимости от стадии эпителиального рака яичников

**Fig. 5.** p53 expression by the stage of epithelial ovarian cancer

Критерий Краскела – Уоллиса продемонстрировал статистически значимую зависимость роста экспрессии p53 от увеличения стадии рака яичников и дифференцировки опухоли ( $p < 0,001$ ).

Эти закономерности объясняются активным участием p53 в клеточном цикле и развитии апоптоза. В результате мутации данного гена клетки входят в клеточный цикл с дефектной ДНК и их дальнейшее деление становится неуправляемым.

Экспрессия биомолекулярного маркера Ki-67 при исследовании образцов группы сравнения была незначительной – 70,5 (31,5; 94,2), что является очевидным при доброкачественной опухоли. При I стадии серозного рака яичников high-grade уровень экспрессии Ki-67 в ядрах составил 676,0 (132,7; 771,7), при IV стадии – 989,0 (867,0; 1168,0) (табл. 2). Наблюдался рост экспрессии маркера Ki-67 при увеличении стадии опухолевого процесса (рис. 6).



**Рис. 6.** Экспрессия маркера Ki-67 в зависимости от стадии эпителиального рака яичников

**Fig. 6.** Ki-67 expression by the stage of epithelial ovarian cancer

Высокий уровень белка Ki-67 взаимосвязан с худшим прогнозом течения заболевания. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена продемонстрировал статистически значимую обратную связь между Ki-67 и PD-1 с высокой корреляционной силой, что доказывает зависимость экспрессии рецептора PD-1 от степени пролиферативной активности опухоли яичников (табл. 3).

Наблюдалась статистически значимая прямая связь между Ki-67 и PD-L1 с высокой корреляционной силой, что доказывает прямую зависимость экспрессии лиганда PD-L1 от степени пролиферативной активности опухоли яичников. Также отмечена статистически значимая обратная связь между p53 и PD-1 с высокой корреляционной силой, что показывает зависимость экспрессии PD-1 от апоптотических изменений в опухоли яичников.

Таблица 3  
Table 3

**Корреляционная связь между Ki-67, p53, PD-1 и PD-L1**  
**Spearman correlation values among Ki-67, p53, PD-1 and PD-L1**

Признак Marker	Корреляции рангового порядка Спирмена (p<0,05) Spearman's rank-order correlation (p<0.05)			
	Ki-67	p53	PD-1	PD-L1
Ki-67	1,000000	0,789964	-0,916908	0,853147
p53	0,789964	1,000000	-0,932831	0,957253
PD-1	-0,916908	-0,932831	1,000000	-0,940198
PD-L1	0,853147	0,957253	-0,940198	1,000000

**Обсуждения.** Данные некоторых крупных исследований свидетельствуют о том, что зависимость между продукцией рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 при раке яичников и эффективностью соответствующего лечения моноклональными антителами является неопределенной и спорной и обусловлена прежде всего видом злокачественной опухоли [12].

При иммуногистохимическом исследовании полученные результаты зависят от качества подготовки опухолевой ткани, используемых антител, которые отличаются друг от друга своей специфичностью и сродством к разнообразным эпитопам изучаемых белков и влияют на интерпретацию полученных результатов. Значительным затруднением при иммуногистохимическом анализе рецептора PD-1 и лиганда PD-L1 является то, что их молекулы продуцируются непосредственно на клетках новообразований и на клетках, входящих в иммунное микроокружение опухоли. На сегодняшний день нет данных о том, какой именно вид продукции имеет большее значение для терапии и прогноза опухоли. Имеет место и проблема наличия PD-1 и PD-L1, не связанных с цитоплазматической мембраной, а следовательно, способных давать ложноположительные результаты. Их значение в патогенезе опухоли на данный момент не установлено [23, 24]. Для решения вышеуказанных

проблем исследуют так называемые растворимые формы PD-1 и PD-L1 – sPD-1 и sPD-L1 соответственно. Данные молекулы выявлены сравнительно недавно в крови пациентов со злокачественными новообразованиями. Причины их появления в крови пока не установлены. Но, подобно остальным растворимым формам белков, локализующихся на мембране, они способны экспрессироваться или за счет отщепления внеклеточного домена мембрано-связанной молекулы в результате гидролиза, или же при сплайсинге матричной РНК этой нативной мембранной формы. Однако исследований в этой области немного [25–27].

Таким образом, рецептор PD-1 и его лиганд PD-L1 можно рассматривать как потенциальные молекулярные маркеры, оценка уровня экспрессии которых позволяет предположить возможную степень дифференцировки и пролиферации и содействовать повышению качества диагностики и терапии данного новообразования.

**Заключение.** Несмотря на заявленную иммуномодулирующую функцию PD-1 и PD-L1, их высокие уровни являются индикаторами благоприятного прогноза при раке яичников. Наши данные показывают, что молекулы PD-1 и PD-L1 являются биологически значимыми регуляторами иммунного ответа при серозном раке яичников high-grade, что может

служить аргументом в пользу оценки противоопухолевых лекарственных препаратов, ингибирующих иммунные контрольные точки. Основываясь на перечисленных данных, можно утверждать, что продукция лиганда PD-L1 в клетках иммунной системы, которые инфильтрируют опухоль, рассматривается как благоприятный прогностический фактор.

Статистически значимая прямая связь между Ki-67 и PD-L1 доказывает прямую зависимость экспрессии лиганда PD-L1 от степени пролиферативной активности опухоли яичников. Статистически значимая обратная связь между p53 и PD-1 показывает зависимость экспрессии PD-1 от апоптотических изменений в опухоли яичников.

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

### Вклад авторов

Разработка дизайна исследования: Журман В.Н., Плехова Н.Г.

Литературный поиск: Журман В.Н.

Сбор, анализ и интерпретация данных: Журман В.Н., Плехова Н.Г.

Написание и редактирование текста: Журман В.Н., Плехова Н.Г.

### Литература

1. *Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T.* Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992; 11 (11): 3887–3895. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x.
2. *Zhu X., Jinghe L.* The significance and therapeutic potential of PD-1 and its ligands in ovarian cancer: A systematic review. *Gynecologic oncology.* 2016; 142 (1): 184–189. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.002.
3. *Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L.* B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med.* 1999; 5 (12): 1365–1369. DOI: 10.1038/70932.
4. *Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Горячева И.О.* Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком: клинико-морфологические корреляции. *Онкоурология.* 2019; 15 (1): 15–22.
5. *Nishimura H., Honjo T., Minato N.* Facilitation of beta selection and modification of positive selection in the thymus of PD-1-deficient mice. *J. Exp Med.* 2000; 191 (5): 891–898. DOI: 10.1084/jem.191.5.891.
6. *Guo X., Wang J., Jin J., Chen H., Zhen Z., Jiang W., Lin T., Huang H., Xia Z., Sun X.* High Serum Level of Soluble Programmed Death Ligand 1 is Associated With a Poor Prognosis in Hodgkin Lymphoma. *Translational oncology.* 2018; 11 (3): 779–785. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.03.012>.
7. *Francisco L.M., Salinas V.H., Brown K.E., Vanguri V.K., Freeman G.J., Kuchroo V.K., Sharpe A.H.* PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *The Journal of experimental medicine.* 2009; 206 (13): 3015–3029. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20090847>.
8. *Sayapina M.S.* Immunoregulatory functions of PD-1/PD-L1 inhibitors and development of resistance to them. *Malignant Tumors.* 2017; 2: 94–99.
9. *Gadducci Angiolo, Maria Elena Guerrieri.* Immune Checkpoint Inhibitors in Gynecological Cancers: Update of Literature and Perspectives of Clinical Research. *Anticancer research.* 2017; 37 (11): 5955–5965. DOI: 10.21873/anticancerres.12042.
10. *Rosenwald A., Wright G., Leroy K., Yu X., Gaulard P., Gascoyne R.D., Chan W.C., Zhao T., Haioun C., Greiner T.C., Weisenburger D.D., Lynch J.C., Vose J., Armitage J.O., Smeland E.B., Kvaloy S., Holte H., Delabie J., Campo E., Montserrat E., Staudt L.M.* Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *The Journal of experimental medicine.* 2003; 198 (6): 851–862. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20031074>.
11. *Maleki V.S., Garrigos C., Duran I.* Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 116: 116–124. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.001.
12. *Yuasa T., Masuda H., Yamamoto S., Numao N., Yonese J.* Biomarkers to predict prognosis and response to checkpoint inhibitors. *Int J Clin Oncol.* 2017; 22 (4): 629–634. DOI: 10.1007/s10147-017-1122-1.

13. Huang X., Zhang W., Zhang Z., Shi D., Wu F., Zhong B., Shao Z. Prognostic Value of Programmed Cell Death 1 Ligand-1 (PD-L1) or PD-1 Expression in Patients with Osteosarcoma: A Meta-Analysis. *Journal of Cancer*. 2018; 9 (14): 2525–2531. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.25011>.
14. Kim K.S., Sekar R.R., Patil D., Dimarco M.A., Kissick H.T., Bilen M.A., Osunkoya A.O., Master V.A. Evaluation of programmed cell death protein 1 (PD-1) expression as a prognostic biomarker in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncoimmunology*. 2018; 7 (4): e1413519. DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1413519>.
15. Sacher A.G., Leena G. Biomarkers for the Clinical Use of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA oncology*. 2016; 2 (9): 1217–1222. DOI: [10.1001/jamaoncol.2016.0639](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0639).
16. Darb-Esfahani S., Kunze C.A., Kulbe H., Sehouli J., Wienert S., Lindner J., Budczies J., Bockmayr M., Dietel M., Denkert C., Braicu I., Jöhrens K. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma. *Oncotarget*. 2016; 7 (2): 1486–1499. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6429>.
17. Drakes M.L., Mehrotra S., Aldulescu M., Potkul R.K., Liu Y., Grisoli A., Joyce C., O'Brien T.E., Stack M.S., Stiff P.J. Stratification of ovarian tumor pathology by expression of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand-1 (PD-L1) in ovarian cancer. *Journal of ovarian research*. 2018; 11 (1): 43. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0414-z>.
18. Strickland K.C., Howitt B.E., Shukla S.A., Rodig S., Ritterhouse L.L., Liu J.F., Garber J.E., Chowdhury D., Wu C.J., D'Andrea A.D., Matulonis U.A., Konstantinopoulos P.A. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (12): 13587–13598. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7277>.
19. Wieser V., Gaugg I., Fleischer M., Shivalingaiyah G., Wenzel S., Sprung S., Lax S.F., Zeimet A.G., Fiegl H., Marth C. BRCA1/2 and TP53 mutation status associates with PD-1 and PD-L1 expression in ovarian cancer. *Oncotarget*. 2018; 9 (25): 17501–17511. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24770>.
20. Inayama Y., Hamanishi J., Matsumura N., Murakami R., Abiko K., Yamaguchi K., Baba T., Horie K., Konishi I., Mandai M. Antitumor Effect of Nivolumab on Subsequent Chemotherapy for Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *The oncologist*. 2018; 23 (11): 1382–1384. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0167>.
21. Zhu X., Xu J., Cai H., Lang J. Carboplatin and programmed death-ligand 1 blockade synergistically produce a similar antitumor effect to carboplatin alone in murine ID8 ovarian cancer model. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018; 44 (2): 303–311. DOI: [10.1111/jog.13521](https://doi.org/10.1111/jog.13521).
22. Юдина А.С., Абизяева И.Л., Юдин С.В., Жерновой М.В. Организационные проблемы профилактической онкологии органов репродуктивной системы женщин. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2007; 4: 83–84.
23. Mittendorf E.A., Philips A.V., Meric-Bernstam F., Qiao N., Wu Y., Harrington S., Su X., Wang Y., Gonzalez-Angulo A.M., Akcakanat A., Chawla A., Curran M., Hwu P., Sharma P., Litton J. K., Mollndrem J.J., Alatrash G. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer immunology research*. 2014; 2 (4): 361–370. DOI: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0127>.
24. Wimberly H., Brown J.R., Schalper K., Haack H., Silver M.R., Nixon C., Bossuyt V., Pusztai L., Lannin D.R., Rimm D.L. PD-L1 Expression Correlates with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancer immunology research*. 2015; 3 (4): 326–332. DOI: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0133>.
25. Ding Y., Sun C., Li J., Hu L., Li M., Liu J., Pu L., Xiong S. The Prognostic Significance of Soluble Programmed Death Ligand 1 Expression in Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scandinavian journal of immunology*. 2017; 86 (5): 361–367. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12596>.
26. Theodoraki M.N., Yerneni S.S., Hoffmann T.K., Gooding W.E., Whiteside T.L. Clinical Significance of PD-L1<sup>+</sup> Exosomes in Plasma of Head and Neck Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2018; 24 (4): 896–905. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-17-2664](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2664).
27. Wei W., Xu B., Wang Y., Wu C., Jiang J., Wu C. Prognostic significance of circulating soluble programmed death ligand-1 in patients with solid tumors: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (3): e9617. DOI: [10.1097/MD.00000000000009617](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009617).

**Авторский коллектив**

**Журман Варвара Николаевна** – кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». 690000, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 63А; e-mail: varvara2007@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6927-3336>.

**Плехова Наталья Геннадьевна** – доктор биологических наук, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; e-mail: pl\_nat@hotmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8701-7213>.

**Образец цитирования**

Журман В.Н., Плехова Н.Г. Экспрессия рецептора к белку запрограммированной гибели клеток PD-1 и его лиганда PD-L1 при серозном раке яичников high-grade. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 3: 95–108. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-95-108.

## EXPRESSION OF PROGRAMMED CELL DEATH PROTEIN 1 (PD-1) AND ITS LIGAND PD-L1 IN HIGH-GRADE SEROUS OVARIAN CANCER

V.N. Zhurman<sup>1</sup>, N.G. Plekhova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;

<sup>2</sup> Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

*Recently, the immunotherapeutic treatment of ovarian cancer is of much concern. This is due to the discovery of the signaling pathway of the PD-1/PD-L1 immune checkpoints, which are capable of controlling autoimmune response severity and duration.*

*The aim of the study is to determine the dependence of PD-1/PD-L1 expression on the proliferative activity of high-grade serous ovarian cancer cells.*

*Materials and Methods. The study was performed at Central Research Laboratory, Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. The material was collected at Primorsky Regional Oncological Dispensary, 2016–2021. The pathological and anatomical samples were analyzed by immunohistochemistry using p53, Ki-67, PD-L1, and Anti-Hu CD279 (PD-1). The main group included 74 patients with high-grade serous ovarian cancer, the comparative group consisted of 26 patients with benign ovarian tumors.*

*Results. PD-1/PD-L1 expression was observed in tumor tissues in ovarian cancer. There was also an increase in the positive reaction to Ki-67 and p53 according to grading and staging of cancer.*

*Conclusion. Despite the claimed immunomodulatory function, high PD-1/PD-L1 levels are favorable prognostic indicators in ovarian cancer. The obtained data show that PD-1/PD-L1 molecules are biologically significant regulators of the immune response in high-grade serous ovarian cancer, which is an argument in favor of immune checkpoint inhibitors. Thus, PD-L1 in the immune cells infiltrating the tumor is a favorable prognostic factor. A statistically significant direct correlation between Ki-67 and PD-L1 proves a direct dependence of PD-L1 expression on proliferative activity of the ovarian tumor. A statistically significant inverse correlation between p53 and PD-1 shows the dependence of PD-1 expression on apoptotic changes in the ovarian tumor.*

**Key words:** ovarian cancer, Ki-67, p53, PD-1/PD-L1.

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

**Author contributions**

Research concept and design: Zhurman V.N., Plekhova N.G.

Literature search: Zhurman V.N.

Data collection, analysis and interpretation: Zhurman V.N., Plekhova N.G.

Text writing and editing: Zhurman V.N., Plekhova N.G.

## References

1. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992; 11 (11): 3887–3895. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x.
2. Zhu X., Jinghe L. The significance and therapeutic potential of PD-1 and its ligands in ovarian cancer: A systematic review. *Gynecologic oncology.* 2016; 142 (1): 184–189. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.002.
3. Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med.* 1999; 5 (12): 1365–1369. DOI: 10.1038/70932.
4. Kushlinskiy N.E., Gershteyn E.S., Goryacheva I.O. Rastvorimye formy retseptora kontrol'noy tochki immuniteta PD-1 i ego liganda PD-L1 v syvorotke krovi bol'nykh pochechno-kletochnym rakom: kliniko-morfologicheskie korrelyatsii [Soluble forms of the immune checkpoint receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in blood serum of patients with renal cell carcinoma: Clinical and pathologic correlations]. *Onkourologiya.* 2019; 15 (1): 15–22 (in Russian).
5. Nishimura H., Honjo T., Minato N. Facilitation of beta selection and modification of positive selection in the thymus of PD-1-deficient mice. *J. Exp Med.* 2000; 191 (5): 891–898. DOI: 10.1084/jem.191.5.891.
6. Guo X., Wang J., Jin J., Chen H., Zhen Z., Jiang W., Lin T., Huang H., Xia Z., Sun X. High Serum Level of Soluble Programmed Death Ligand 1 is Associated With a Poor Prognosis in Hodgkin Lymphoma. *Translational oncology.* 2018; 11 (3): 779–785. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.03.012>.
7. Francisco L.M., Salinas V.H., Brown K.E., Vanguri V.K., Freeman G.J., Kuchroo V.K., Sharpe A.H. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *The Journal of experimental medicine.* 2009; 206 (13): 3015–3029. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20090847>.
8. Sayapina M.S. Immunoregulatory functions of PD-1/PD-L1 inhibitors and development of resistance to them. *Malignant Tumors.* 2017; 2: 94–99.
9. Gadducci Angiolo, Maria Elena Guerrieri. Immune Checkpoint Inhibitors in Gynecological Cancers: Update of Literature and Perspectives of Clinical Research. *Anticancer research.* 2017; 37 (11): 5955–5965. DOI: 10.21873/anticancer.12042.
10. Rosenwald A., Wright G., Leroy K., Yu X., Gaulard P., Gascoyne R.D., Chan W.C., Zhao T., Haioun C., Greiner T.C., Weisenburger D.D., Lynch J.C., Vose J., Armitage J.O., Smeland E.B., Kvaloy S., Holte H., Delabie J., Campo E., Montserrat E., Staudt L.M. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *The Journal of experimental medicine.* 2003; 198 (6): 851–862. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20031074>.
11. Maleki V.S., Garrigos C., Duran I. Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 116: 116–124. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.001.
12. Yuasa T., Masuda H., Yamamoto S., Numao N., Yonese J. Biomarkers to predict prognosis and response to checkpoint inhibitors. *Int J Clin Oncol.* 2017; 22 (4): 629–634. DOI: 10.1007/s10147-017-1122-1.
13. Huang X., Zhang W., Zhang Z., Shi D., Wu F., Zhong B., Shao Z. Prognostic Value of Programmed Cell Death 1 Ligand-1 (PD-L1) or PD-1 Expression in Patients with Osteosarcoma: A Meta-Analysis. *Journal of Cancer.* 2018; 9 (14): 2525–2531. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.25011>.
14. Kim K.S., Sekar R.R., Patil D., Dimarco M.A., Kissick H.T., Bilen M.A., Osunkoya A.O., Master V.A. Evaluation of programmed cell death protein 1 (PD-1) expression as a prognostic biomarker in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncoimmunology.* 2018; 7 (4): e1413519. DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1413519>.
15. Sacher A.G., Leena G. Biomarkers for the Clinical Use of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA oncology.* 2016; 2 (9): 1217–1222. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0639.
16. Darb-Esfahani S., Kunze C.A., Kulbe H., Shouli J., Wienert S., Lindner J., Budczies J., Bockmayr M., Dietel M., Denkert C., Braicu I., Jöhrens K. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma. *Oncotarget.* 2016; 7 (2): 1486–1499. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6429>.
17. Drakes M.L., Mehrotra S., Aldulescu M., Potkul R.K., Liu Y., Grisoli A., Joyce C., O'Brien T.E., Stack M.S., Stiff P.J. Stratification of ovarian tumor pathology by expression of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand-1 (PD-L1) in ovarian cancer. *Journal of ovarian research.* 2018; 11 (1): 43. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0414-z>.

18. Strickland K.C., Howitt B.E., Shukla S.A., Rodig S., Ritterhouse L.L., Liu J.F., Garber J.E., Chowdhury D., Wu C.J., D'Andrea A.D., Matulonis U.A., Konstantinopoulos P.A. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (12): 13587–13598. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7277>.
19. Wieser V., Gaugg I., Fleischer M., Shivalingaiah G., Wenzel S., Sprung S., Lax S.F., Zeimet A.G., Fiegl H., Marth C. BRCA1/2 and TP53 mutation status associates with PD-1 and PD-L1 expression in ovarian cancer. *Oncotarget*. 2018; 9 (25): 17501–17511. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24770>.
20. Inayama Y., Hamanishi J., Matsumura N., Murakami R., Abiko K., Yamaguchi K., Baba T., Horie K., Konishi I., Mandai M. Antitumor Effect of Nivolumab on Subsequent Chemotherapy for Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *The oncologist*. 2018; 23 (11): 1382–1384. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0167>.
21. Zhu X., Xu J., Cai H., Lang J. Carboplatin and programmed death-ligand 1 blockade synergistically produce a similar antitumor effect to carboplatin alone in murine ID8 ovarian cancer model. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018; 44 (2): 303–311. DOI: [10.1111/jog.13521](https://doi.org/10.1111/jog.13521).
22. Yudina A.S., Abizyaeva I.L., Yudin S.V., Zhernovoy M.V. Organizatsionnye problemy profilakticheskoy onkologii organov reproduktivnoy sistemy zhenshchin [Organizational problems of preventive oncology of female reproductive system]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 4: 83–84 (in Russian).
23. Mittendorf E.A., Philips A.V., Meric-Bernstam F., Qiao N., Wu Y., Harrington S., Su X., Wang Y., Gonzalez-Angulo A.M., Akcakanat A., Chawla A., Curran M., Hwu P., Sharma P., Litton J. K., Molldrem J.J., Alatrash G. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer immunology research*. 2014; 2 (4): 361–370. DOI: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0127>.
24. Wimberly H., Brown J.R., Schalper K., Haack H., Silver M.R., Nixon C., Bossuyt V., Pusztai L., Lanin D.R., Rimm D.L. PD-L1 Expression Correlates with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancer immunology research*. 2015; 3 (4): 326–332. DOI: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0133>.
25. Ding Y., Sun C., Li J., Hu L., Li M., Liu J., Pu L., Xiong S. The Prognostic Significance of Soluble Programmed Death Ligand 1 Expression in Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scandinavian journal of immunology*. 2017; 86 (5): 361–367. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12596>.
26. Theodoraki M.N., Yerneni S.S., Hoffmann T.K., Gooding W.E., Whiteside T.L. Clinical Significance of PD-L1<sup>+</sup> Exosomes in Plasma of Head and Neck Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2018; 24 (4): 896–905. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-17-2664](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2664).
27. Wei W., Xu B., Wang Y., Wu C., Jiang J., Wu C. Prognostic significance of circulating soluble programmed death ligand-1 in patients with solid tumors: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (3): e9617. DOI: [10.1097/MD.00000000000009617](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009617).

Received November 01, 2022; accepted April 05, 2023.

#### Information about the authors

**Zhurman Varvara Nikolaevna**, Candidate of Sciences (Medicine), Oncologist, Primorsky Regional Oncology Dispensary. 690000, Russia, Vladivostok, Russkaya St., 63A; e-mail: [varvara2007@yandex.ru](mailto:varvara2007@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6927-3336>.

**Plekhova Natal'ya Gennad'evna**, Doctor of Sciences (Biology), Head of the Central Research Laboratory, Professor, Chair of Clinical Laboratory Diagnostics, General and Clinical Immunology, Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2; e-mail: [pl\\_nat@hotmail.com](mailto:pl_nat@hotmail.com), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8701-7213>.

#### For citation

Zhurman V.N., Plekhova N.G. Ekspressiya retseptora k belku programirovannoy gibeli kletok PD-1 i ego liganda PD-L1 pri seroznom rake yaichnikov high-grade [Expression of programmed cell death protein 1 (PD-1) and its ligand PD-L1 in high-grade serous ovarian cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 3: 95–108. DOI: [10.34014/2227-1848-2023-3-95-108](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-3-95-108) (in Russian).

УДК 616.831-089.87

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-109-121

## АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОДЛЕННОГО СБРОСА ВОЗДУХА ПОСЛЕ ЛОБЭКТОМИИ

Е.А. Тонеев<sup>1,2</sup>, А.А. Мартынов<sup>1,2</sup>, А.С. Комаров<sup>1,2</sup>, О.В. Мидленко<sup>2</sup>,  
О.В. Пикин<sup>3</sup>, Л.Р. Зарипов<sup>1</sup>, А.Ш. Зулькарняев<sup>1</sup>, П.М. Чавкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск, Россия;

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

<sup>3</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия

*Цель.* Выявление факторов риска развития длительной утечки воздуха у пациентов после лобэктомии и создание номограммы для прогнозирования данного осложнения.

*Материалы и методы.* В период с января 2019 г. по 31 декабря 2022 г. в ГУЗ ОКОД г. Ульяновска выполнено 417 лобэктомий у больных немелкоклеточным раком легкого. В исследование были включены 162 пациента, по которым удалось собрать полноценную информацию. Были определены статистически значимые факторы влияния на развитие продленного сброса воздуха.

*Результаты.* При проведении многопараметрического логистического регрессионного анализа (результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал) были выявлены следующие параметры: кровопотеря (1,008; (1,003–1,013)), время операции (1,092; (1,029–1,158)), общий белок (0,732; (0,598–0,898)), выраженность борозды (0,100; (0,015–0,653)), спаечный процесс (75,505; (6,527–873,056)), количество аппаратов (10,233; (1,883–55,590)), независимо связанные с наличием продленного сброса воздуха. На основании данной регрессии построена номограмма для расчета вероятности продленного сброса воздуха с использованием коэффициентов модели. Чувствительность и специфичность разработанной номограммы для исследуемых пациентов составили 97,0 % и 93,8 % соответственно.

*Выводы.* Разработанная прогностическая номограмма позволяет оценить вероятность развития продленного сброса воздуха и обеспечить профилактику развития данного осложнения у пациентов с высоким риском.

**Ключевые слова:** лобэктомия, продленный сброс воздуха, осложнение после лобэктомии, номограмма для прогнозирования продленного сброса воздуха.

**Введение.** Развитие продленного сброса воздуха является одной из наиболее частых хирургических проблем у пациентов, которым была выполнена резекция легкого. У половины пациентов после резекции легкого возникает сброс воздуха по дренажам сразу после операции, который снижается, по данным отечественных и зарубежных авторов, до 5–20 % к 5-му послеоперационному дню [1]. Случай, когда после 5 сут послеоперационного периода сброс воздуха по дренажам продолжается, согласно рекомендациям Европейского сообщества торакальных хирургов (англ. European Society of Thoracic Surgeons, ESTS) следует классифицировать как продленный сброс воздуха (prolonged air leak, PAL) [2].

Продленный сброс воздуха (ПСВ) требует тщательного послеоперационного ведения, удлинняет сроки госпитализации, а также негативно сказывается на качестве жизни пациента. Данное осложнение провоцирует возникновение других, в частности эмпиемы плевры, нагноения послеоперационной раны и области постановки дренажей [3]. Разработка однонаправленных дренажных систем, таких как клапан Геймлиха, Atrium Pneumostat™ и Atrium Express Mini™, сыграла важную роль в снижении послеоперационной госпитализации, позволив пациентам с небольшим по объему сбросом воздуха по дренажам лечиться амбулаторно. Но и эти пациенты нуждаются в регулярном осмотре торакальным хирургом и

требуют постоянного медицинского ухода [4].

Все вышеперечисленное делает ПСВ существенной проблемой для торакальных хирургов, несмотря на наличие многих профилактических методик (плевродез, использование биологического клея, правильное послеоперационное ведение плеврального дренажа и т.д.) [5]. Если у торакальных хирургов появится возможность выявлять пациентов, у которых может возникнуть ПСВ, то интраоперационные манипуляции и алгоритм ранней профилактики помогут снизить процент данного осложнения [6].

**Материалы и методы.** В ретроспективном исследовании проанализированы данные 417 пациентов, которым в ГУЗ ОКОД в период с января 2019 г. по 31 декабря 2022 г. проведена лобэктомия по поводу злокачественного новообразования легкого. При обработке историй болезни из исследования были исключены пациенты, которым выполнялось комбинированное вмешательство, торакоскопические лобэктомии, а также лобэктомии по поводу метастатического процесса из другого первичного очага (колоректальный рак, рак молочной железы и т.п.). В итоге в исследование было включено 162 пациента.

Лобэктомия выполнялась стандартным боковым доступом в 4-м или 5-м межреберье, систематическая медиастинальная лимфодиссекция проводилась стандартно. По завершении оперативного вмешательства устанавливалась 1 дренажная трубка в 8-е межреберье по задней подмышечной линии в купол плевральной полости; диаметр дренажной трубки – 28 Fr. Дренаж из плевральной полости удалялся при наличии герметичности дренажа, полном расправлении легкого по данным контрольных рентгенограмм и количестве отделяемого по дренажам менее 150 мл.

Продленный сброс воздуха определялся как постоянное поступление воздуха по дренажу в течение более 5 дней после операции.

Определялись исходные клинические параметры, включая возраст, пол, историю курения, предоперационные респираторные сопутствующие заболевания, гистологический тип, стадию TNM, характер междолевой щели,

наличие плевральных спаек, объем вмешательства, физический статус пациентов (по классификации Американского общества анестезиологов). Индекс коморбидности рассчитывался по шкале Charlson. Оценивались параметры функции внешнего дыхания (ОФВ1, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, индекс Гейнслера). Отдельно выделялись пациенты с ХОБЛ, которые были распределены по стадиям заболевания. Степень влияния ХОБЛ определялась с использованием Chronic obstructive lung disease assessment test (CAT) score (тест для оценки влияния ХОБЛ на состояние здоровья) до оперативного вмешательства и перед выпиской из стационара [7]. Одышка оценивалась и классифицировалась также до операции и перед выпиской по модифицированной шкале одышки Совета медицинских исследований (modified Medical Research Council (mMRC)) [8]. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в торакальной хирургии определялся по торакальному пересмотренному индексу сердечного риска (Thoracic Revised Cardiac Risk Index (ThRCRI)) [9]. Риск развития летального исхода в стационаре рассчитывался по The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracscore), которая использует только 9 переменных для оценки риска развития летального исхода в стационаре при операции на легких. У курящих пациентов определялся индекс курильщика по формуле: произведение количества выкуриваемых сигарет в день и стажа курения (годы), деленное на 20. Все эти параметры анализировались на предмет установления факторов риска развития ПСВ [10]. Для стадирования использовалась классификация по системе TNM 8-го пересмотра, утвержденная Международным союзом по борьбе с раком (UICC).

В исследовании оценивались все виды послеоперационных осложнений: респираторных (пневмоторакс, пневмония, дыхательная недостаточность) и сосудистых (тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром, аритмия). Также принимались во внимание инфекция области хирургического вмешательства (нагноение торакотомного доступа и

раневая инфекция области постановки дренажа), повторная операция и периоперационная смерть (в течение 30 дней после операции).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные представлялись в виде абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Построение прогностической модели вероятности опреде-

ленного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

**Результаты.** Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости наличия или отсутствия продленного сброса воздуха. Характеристики исследуемых пациентов представлены в табл. 1. Частота продленного сброса воздуха составила 20,4 % (33/162). У 60,6 % (20/33) пациентов с продленным сбросом воздуха до операции имелась ХОБЛ 2-й стадии. Наиболее частыми хирургическими операциями, после которых наблюдался продленный сброс воздуха, была верхняя лобэктомия слева (33,3 %) и нижняя лобэктомия справа (24,2 %). При сопоставлении показателей T (TNM) в зависимости от наличия или отсутствия ПСВ не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,154$ ). При анализе показателя N (TNM) в группах сравнения статистически значимые различия также выявлены не были ( $p=0,419$ ).

Таблица 1  
Table 1

### Характеристики исследуемых пациентов

#### Patient characteristics

Характеристики Characteristics		n	Без продленного сброса воздуха Without prolonged air leak	С продленным сбросом воздуха With prolonged air leak	p
Пол, n (%) Gender, n (%)	Мужской Male	40	35 (27,1)	5 (15,2)	0,154
	Женский Female	122	94 (72,9)	28 (84,8)	
Возраст, лет Age, y.o.		162	65 [59–69]	64 [60–70]	0,588
Стадия, n (%) Stage, n (%)	IA	46	38 (29,5)	8 (24,2)	0,424

Характеристики Characteristics		n	Без продленного сброса воздуха Without prolonged air leak	С продленным сбросом воздуха With prolonged air leak	p
	IB	38	28 (21,7)	10 (30,3)	
	IIA	12	8 (6,2)	4 (12,1)	
	IIB	25	19 (14,7)	6 (18,2)	
	IIIA	32	29 (22,5)	3 (9,1)	
	IIIB	9	7 (5,4)	2 (6,1)	
Гистотип, n (%) Histotype, n (%)	аденокарцинома adenocarcinoma	98	77 (59,7)	21 (63,6)	0,710
	плоскоклеточный squamous carcinoma	48	38 (29,5)	10 (30,3)	
	прочие others	16	14 (10,9)	2 (6,1)	
Кровопотеря, мл Blood loss, ml			230 [190–280]	310 [270–350]	<0,001
Общий белок, г/л Total protein, g/l			69,0 [63,3–71,5]	61,6 [59,1–63,8]	<0,001
ХОБЛ, n (%) COPD, n (%)	нет no	39	34 (26,4)	5 (15,2)	0,001
	1 стадия stage 1	40	37 (28,7)	3 (9,1)	
	2 стадия stage 2	75	55 (42,6)	20 (60,6)	
	3 стадия stage 3	8	3 (2,3)	5 (15,2)	
ИПЛ Pack-year			23 [10–33]	30 [23–35]	0,043
Время операции, мин Surgery duration, min			100 [85–120]	135 [115–145]	<0,001
Выраженность борозды, n (%) Fissura intensity, n (%)	нет no	67	41 (31,8)	26 (78,8)	<0,001
	да yes	95	88 (68,2)	7 (21,2)	
Спаечный процесс, n (%) Adhesion process, n (%)	нет no	129	121 (93,8)	8 (24,2)	<0,001
	да yes	33	8 (6,2)	25 (75,8)	
Количество используемых аппаратов Number of devices used			2 [1–2]	2 [2–3]	<0,001
Послеоперационный койко-день After surgery bed day			10 [9–12]	16 [15–21]	<0,001

Характеристики Characteristics		n	Без продленного сброса воздуха Without prolonged air leak	С продленным сбросом воздуха With prolonged air leak	p
ГКС после операции, n (%) Postoperative GCS, n (%)	нет no		78 (60,5)	17 (51,5)	0,352
	да yes		51 (39,5)	16 (48,5)	
Вид лобэктомии, n (%) Type of lobectomy, n (%)	ВЛЭ справа Right UL	46	42 (32,6)	4 (12,1)	0,151
	СЛЭ ML	12	8 (6,2)	4 (12,1)	
	НЛЭ справа Right LL	27	19 (14,7)	8 (24,2)	
	ВЛЭ слева Left UL	48	37 (28,7)	11 (33,3)	
	НЛЭ слева Left LL	29	23 (17,8)	6 (18,2)	
Тип пневмоторакса на 1-е сут, n (%) Type of pneumothorax on the 1 <sup>st</sup> day, n (%)	нет no	98	82 (63,6)	16 (48,5)	0,040
	верхушечный apical	49	39 (30,2)	10 (30,3)	
	малый small	12	7 (5,4)	5 (15,2)	
	средний moderate	3	1 (0,8)	2 (6,1)	
Время дренирования, сут Drainage time, day			5 [4–5]	13 [10–18]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>			25,0 [23,1–28,4]	23,9 [22,8–26,3]	0,080

**Примечание.** ИПЛ – индекс пачка/лет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ГКС – глюкокортикостероиды, ВЛЭ – верхняя лобэктомия, СЛЭ – средняя лобэктомия, НЛЭ – нижняя лобэктомия, ИМТ – индекс массы тела.

**Note.** COPD – chronic obstructive pulmonary disease, GCS – glucocorticosteroids, UL – upper lobectomy, ML – middle lobectomy, LL – lower lobectomy, BMI – body mass index.

Статистически значимых различий при сравнении показателя степени влияния ХОБЛ на качество жизни, определенного по опроснику САТ на догоспитальном этапе и при выписке из стационара, в группах не выявлено ( $p=0,539$  и  $p=0,540$  соответственно). При сопоставлении показателей ThRCRI, Thoracscore и ASA различий между группами также не установлено ( $p=0,331$ ;  $p=0,951$ ;  $p=0,152$ ).

При анализе одышки у пациентов (mMRC) до операции и при выписке обе группы продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий ( $p=0,591$ ;  $p=0,443$ ).

Осложнения в послеоперационном периоде были стратифицированы по шкале Thoracic mortality and morbidity (TMM) и представлены в табл. 2.

Таблица 2  
Table 2

**Осложнения по классификации ТММ**  
**Complications according to TMM classification**

Категория ТММ TMM classification	Продленный сброс воздуха Prolonged air leak		p
	нет / no	да / yes	
Нет / No	94 (72,9)	7 (21,2)	<0,001
II	26 (20,2)	2 (6,1)	
IIIА	1 (0,8)	14 (42,4)	
IIIВ	2 (1,6)	5 (15,2)	
IVА	4 (3,1)	4 (12,1)	
V	2 (1,6)	1 (3,0)	

При анализе показателя ТММ по группам исследования были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

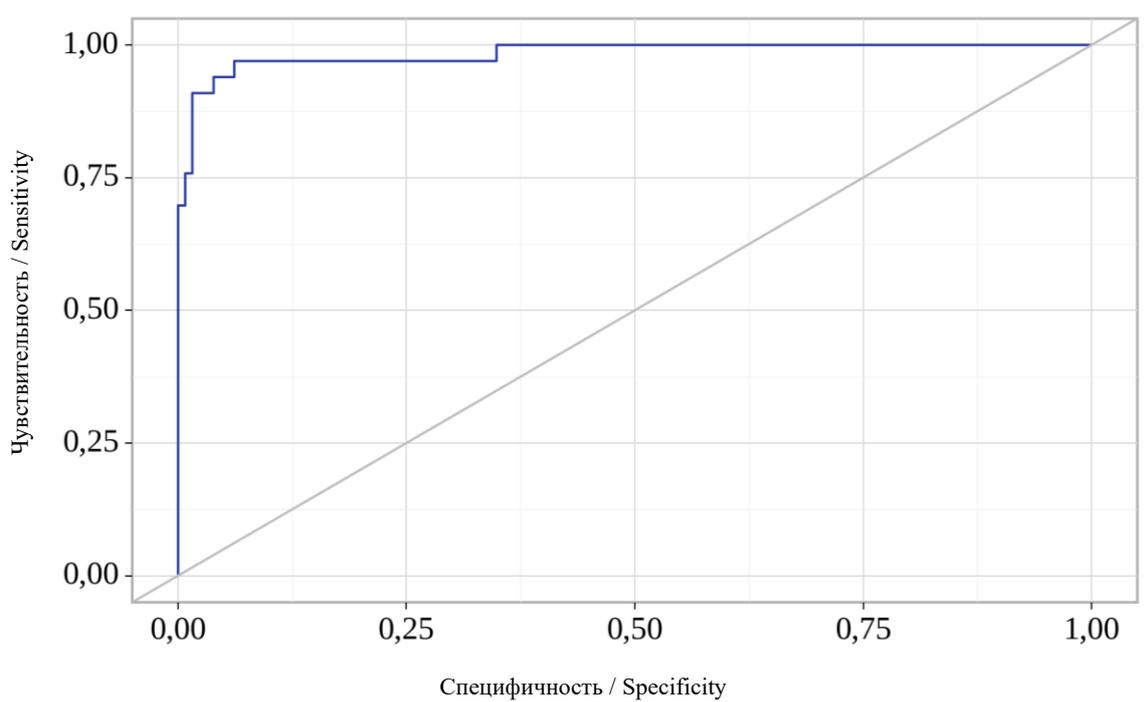
Реторакотомия потребовалась в 6 случаях при ПСВ и в 1 случае в группе без ПСВ (по поводу внутриплеврального кровотечения). Летальные исходы не были связаны с продленным сбросом воздуха, а являлись следствием сердечно-сосудистых осложнений. Количество раневых инфекций в группе ПСВ составило 6 случаев и было связано с нагноением области постановки дренажа; в группе без ПСВ отмечен только 1 случай.

**Разработка номограммы.** Многопараметрическая логистическая регрессия (представленная как отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительные интервалы) выявила следующие независимо связанные с наличием продленного сброса воздуха параметры: кровопотеря (1,008; (1,003–1,013)), время операции (1,092; (1,029–1,158)), общий белок (0,732; (0,598–0,898)), выраженность борозды (0,100; (0,015–0,653)), спаечный процесс (75,505; (6,527–873,056)), количество аппаратов (10,233; (1,883–55,590)).

Кривая, полученная при оценке зависимости вероятности показателя «ПСВ» от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа, представлена на рис. 1.

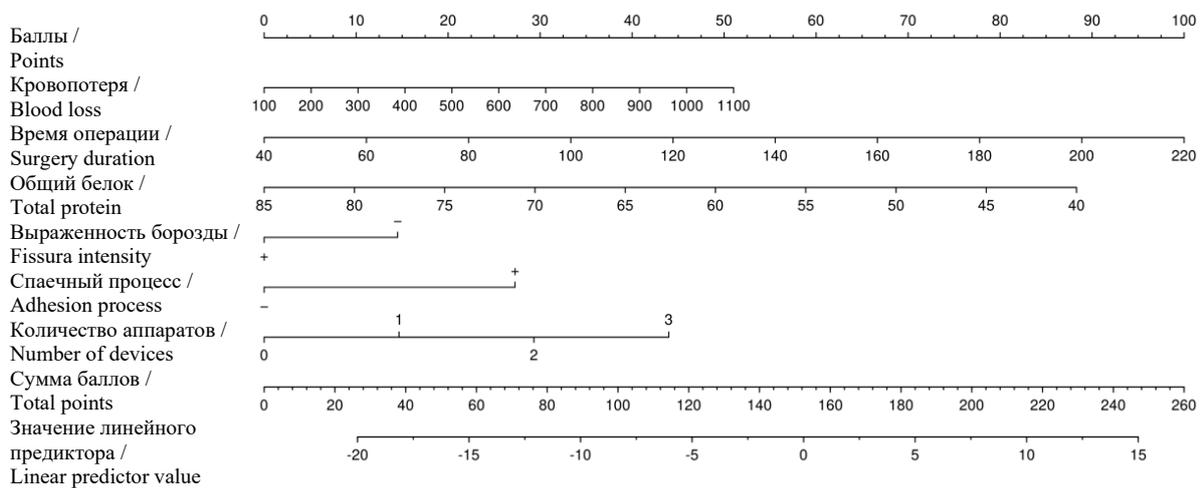
Площадь под ROC-кривой составляет  $0,984 \pm 0,016$  с 95 % ДИ: 0,953–1,000. Полученная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Исходя из данных многопараметрической логистической регрессии была создана номограмма для расчета вероятности продленного сброса воздуха с использованием коэффициентов модели (рис. 2). Эта номограмма позволяет прогнозировать вероятность ПСВ. Для этого собираются данные о пациенте, которому предстоит резекция легкого, и определяется положение каждой переменной на соответствующей оси. Общий балл формируется суммированием баллов по каждой переменной. Сумма баллов используется для оценки вероятности продленного сброса воздуха для данного пациента (рис. 3). Чувствительность и специфичность модели составляют 97,0 % и 93,8 % соответственно.



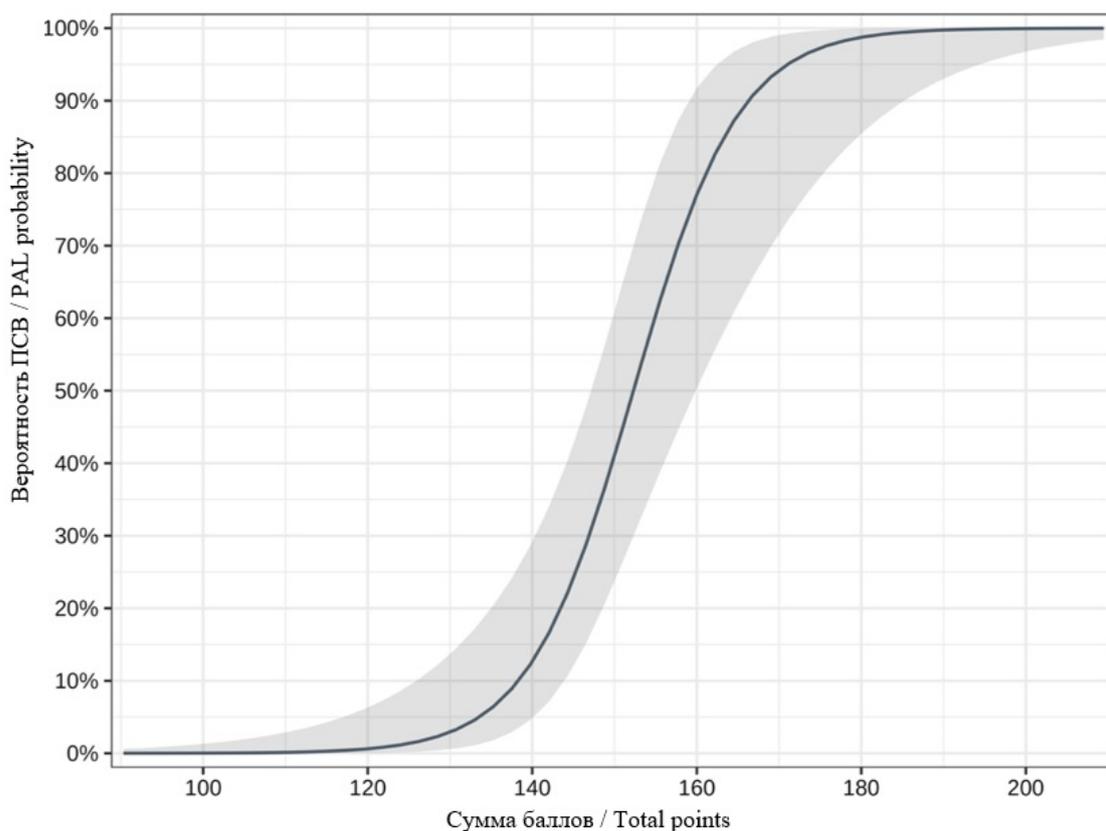
**Рис. 1.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «ПСВ» от значения логистической функции P

**Fig. 1.** ROC-curve characterizing the correlation of PAL probability and logistic function P



**Рис. 2.** Номограмма для расчета вероятности продленного сброса воздуха

**Fig. 2.** Construction and validation of a nomogram for PAL probability



**Рис. 3.** Соотношение баллов и риска развития продленного сброса воздуха

**Fig. 3.** Correlation of points and the risk of prolonged air leak

**Обсуждение.** Прогнозирование и профилактика ПСВ играют важную роль. Есть три этапа, на возможно действовать:

- 1) на предоперационном этапе с применением моделей прогнозирования риска;
- 2) интраоперационно путем стратификации пациентов с риском ПСВ и селективного устранения интраоперационно выявленного сброса воздуха;
- 3) в послеоперационном периоде при правильном ведении плеврального дренажа и использовании методик плевродеза.

В нашем исследовании поставлена задача определить первый из трех этапов.

Создание моделей риска развития ПСВ при помощи логистической регрессии позволяет отобрать наиболее важные факторы риска развития данного осложнения, но использование этого метода в постоянной клинической практике достаточно проблематично [11].

На первом этапе исследования мы выполнили отбор переменных, статистически зна-

чимо влияющих на развитие ПСВ. Было выявлено, что кровопотеря, время операции, общий белок, выраженность борозды, спаечный процесс, количество аппаратов, ХОБЛ и ИПЛ независимо связаны с наличием продленного сброса воздуха. Вторым этапом стало построение логистической регрессии с пошаговым отбором предикторов. На этом этапе были исключены ХОБЛ и ИПЛ, так как их влияние на развитие ПСВ в комплексе с другими факторами оказывалось статистически незначимым. Для более простого применения в клинической практике мы посчитали необходимым создать номограмму. Номограмма – это графическое представление математической формулы или алгоритма, которое включает в себя несколько предикторов, представленных в виде непрерывных переменных, и используется для прогнозирования конечной точки [12], в нашем случае – риска развития ПСВ. С помощью этой прогностической номограммы можно оценить вероятность ПСВ для

отдельных пациентов и тем самым принять профилактические меры в отношении пациентов с высоким риском.

Ранее было опубликовано несколько прогностических моделей, основанных на различных определениях ПСВ. Attaar et al. в своем исследовании использовали то же определение ПСВ, что и мы (сброс воздуха по дренажам более 5 дней после операции). Это ретроспективное исследование включало 2317 пациентов, перенесших резекцию легкого с января 2009 г. по июнь 2014 г. В модель были введены хирургический объем, ОФВ1, ИМТ, курение в анамнезе, правосторонняя торакотомия, длительность предоперационной госпитализации, сублобарные резекции торакотомным доступом, повторная операция и объективный статус [13]. При проверке этой прогностической модели на наших пациентах мы получили чувствительность 68 % и специфич-

ность 79 %, что уступает характеристикам разработанной нами модели. Таким образом зарубежные номограммы не всегда могут быть точно интегрированы в отечественную клиническую практику, требуется проверка их чувствительности и специфичности на проспективных группах пациентов [14].

**Заключение.** На основе дооперационных и интраоперационных параметров разработана номограмма для прогнозирования развития продленного сброса воздуха после лобэктомии у пациентов с первичной злокачественной опухолью. Номограмма показала удовлетворительную прогностическую эффективность в нашей группе исследования. Данная номограмма позволяет оценить риск развития ПСВ у отдельных пациентов и, следовательно, заранее принять профилактические меры для купирования данного осложнения у пациентов с высоким риском.

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

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Тонеев Е.А., Мартынов А.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Зулькарняев А.Ш.

Статистическая обработка данных: Чавкин П.М.

Анализ и интерпретация данных: Пикин О.В., Мидленко О.В.

Написание и редактирование текста: Тонеев Е.А., Комаров А.С., Зарипов Л.Р.

#### Литература

1. Маслак О.С., Пищик В.Г., Оборнев А.Д., Зинченко Е.И., Коваленко А.И. Влияние активной аспирации на риск продленного сброса воздуха после видеоторакоскопических лобэктомий: проспективное рандомизированное исследование. *Инновационная медицина Кубани*. 2020; (4): 14–19. DOI: <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-20-4-14-19>.
2. Fernandez F.G., Falcoz P.E., Kozower B.D., Salati M., Wright C.D., Brunelli A. The Society of Thoracic Surgeons and the European Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery databases: joint standardization of variable definitions and terminology. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99 (1): 368–376. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.104.
3. Pischik V.G., Maslak O.S., Osborne A.D., Zinchenko E.I., Kovalenko A.I. Risk factors and outcomes of prolonged air leak after pulmonary resections. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 35 (4): 564–568. DOI: 10.1007/s12055-019-00827-w.
4. Brims F.J., Maskell N.A. Ambulatory treatment in the management of pneumothorax: a systematic review of the literature. *Thorax*. 2013; 68 (7): 664–669. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202875.
5. Тонеев Е.А., Базаров Д.В., Пикин О.В., Чарышкин А.Л., Мартынов А.А., Лисютин Р.И., Зулькарняев А.Ш., Анохина Е.П. Продленный сброс воздуха после лобэктомии у больных раком легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19 (1): 103–110. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-103-110>.
6. Li R., Xue M., Ma Z. Construction and validation of a nomogram for predicting prolonged air leak after minimally invasive pulmonary resection. *World J Surg Onc*. 2022; 20 (1): 249. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02716-w>.

7. Ghobadi H., Ahari S.S., Kameli A., Lari S.M. The Relationship between COPD Assessment Test (CAT) Scores and Severity of Airflow Obstruction in Stable COPD Patients. *Tanaffos*. 2012; 11 (2): 22–26. PMID: 25191410.
8. Sunjaya A., Poulos L., Reddel H., Jenkins C. Qualitative validation of the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale as a patient-reported measure of breathlessness severity. *Respir Med*. 2022; 203: 106984. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106984.
9. Thomas D.C., Blasberg J.D., Arnold B.N., Rosen J.E., Salazar M.C., Detterbeck F.C., Boffa D.J., Kim A.W. Validating the Thoracic Revised Cardiac Risk Index Following Lung Resection. *Ann Thorac Surg*. 2017; 104 (2): 389–394. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.02.006.
10. Falcoz P.E., Conti M., Brouchet L., Chocron S., Puyraveau M., Mercier M., Etievent J.P., Dahan M. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133 (2): 325–332. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.020.
11. Pompili C., Falcoz P.E., Salati M., Szanto Z., Brunelli A. A risk score to predict the incidence of prolonged air leak after video-assisted thoracoscopic lobectomy: An analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 153 (4): 957–965. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.11.064.
12. Bonnett L.J., Snell K.I.E., Collins G.S. Guide to presenting clinical prediction models for use in clinical settings. *BMJ*. 2019; 365: 1737. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.1737>.
13. Attaar A., Winger D.G., Luketich J.D., Schuchert M.J., Sarkaria I.S., Christie N.A., Nason K.S. A clinical prediction model for prolonged air leak after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 153 (3): 690–699.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.10.003.
14. Jin R., Zheng Y., Gao T., Zhang Y., Wang B., Hang J., Li H. A nomogram for preoperative prediction of prolonged air leak after pulmonary malignancy resection. *Transl Lung Cancer Res*. 2021; 10 (8): 3616–3626. DOI: 10.21037/tlcr-21-186.

*Поступила в редакцию 16.03.2023; принята 13.07.2023.*

#### **Авторский коллектив**

**Тонеев Евгений Александрович** – кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического торакального отделения, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; ассистент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

**Мартынов Александр Александрович** – врач – торакальный хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; e-mail: orimpik2006@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4662-9886>.

**Комаров Андрей Сергеевич** – врач – анестезиолог-реаниматолог, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: andrey-komarov-88@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5125-2840>.

**Мидленко Олег Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

**Пикин Олег Валентинович** – доктор медицинских наук, заведующий торакальным хирургическим отделением, Московский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3; e-mail: pikin\_ov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>.

**Зарипов Линар Равильевич** – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5762-6932>.

**Зулькарняев Айрат Шамильевич** – врач-онколог, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1028-2879>.

**Чавкин Петр Михайлович** – доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: p10111978@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3439-9016>.

#### Образец цитирования

Тонеев Е.А., Мартынов А.А., Комаров А.С., Мидленко О.В., Пикин О.В., Зарипов Л.Р., Зулькарняев А.Ш., Чавкин П.М. Анализ факторов риска развития продленного сброса воздуха после лобэтомии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 3: 109–121. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-109-121.

## ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR PROLONGED AIR LEAK AFTER LOBECTOMY

E.A. Toneev<sup>1,2</sup>, A.A. Martynov<sup>1,2</sup>, A.S. Komarov<sup>1,2</sup>, O.V. Midlenko<sup>2</sup>,  
O.V. Pikin<sup>3</sup>, L.R. Zaripov<sup>1</sup>, A.Sh. Zul'karnyaev<sup>1</sup>, P.M. Chavkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Regional Clinical Oncological Dispensary, Ulyanovsk, Russia;

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

<sup>3</sup> P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*The aim of the study is to identify risk factors for the development of prolonged air leak in patients after lobectomy and to construct a nomogram to predict such complications.*

*Materials and Methods. Between January 2019 and December 31, 2022, 417 lobectomies were performed in patients with non-small cell lung cancer at Regional Clinical Oncological Dispensary in Ulyanovsk. The study included 162 patients who were thoroughly examined. Statistically significant factors influencing the development of prolonged air leak were identified.*

*Results. Multivariate logistic regression analysis (results are presented as odds ratio (OR) and 95 % confidence interval) revealed the following parameters: blood loss (1.008; (1.003–1.013)), surgery duration (1.092; (1.029–1.158)), total protein (0.732; (0.598–0.898)), fissura intensity (0.100; (0.015–0.653)), adhesion process (75.505; (6.527–873.056)), and the number of devices (10.233; (1.883–55.590)), independently associated with prolonged air leak. According to this regression, a nomogram was constructed to calculate the probability of prolonged air leak using the model coefficients. The sensitivity and specificity of the developed nomogram for the studied patients were 97.0 % and 93.8 %, respectively.*

*Conclusion. The developed prognostic nomogram makes it possible to assess the probability of prolonged air leak development and to prevent it in high-risk patients.*

**Key words:** lobectomy, prolonged air leak, lobectomy complications, nomogram for prolonged air leak prediction.

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

#### Author contributions

Research concept and design: Toneev E.A., Martynov A.A.

Literature search, participation in the research study, data processing: Zul'karnyaev A.Sh.

Statistical data processing: Chavkin P.M.

Data analysis and interpretation: Pikin O.V., Midlenko O.V.

Text writing and editing: Toneev E.A., Komarov A.S., Zaripov L.R.

## References

1. Maslak O.S., Pishchik V.G., Osbornev A.D., Zinchenko E.I., Kovalenko A.I. Vliyanie aktivnoy aspiratsii na risk prodlnennogo sbrosa vozdukha posle videotorakoskopicheskikh lobektomiy: prospektivnoe randomizirovannoe issledovanie [Influence of suction on prolonged air leak after video-assisted thoracoscopic lobectomies: A prospective randomized study]. *Innovatsionnaya meditsina Kubani*. 2020; (4): 14–19. DOI: <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-20-4-14-19> (in Russian).
2. Fernandez F.G., Falcoz P.E., Kozower B.D., Salati M., Wright C.D., Brunelli A. The Society of Thoracic Surgeons and the European Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery databases: joint standardization of variable definitions and terminology. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99 (1): 368–376. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.104.
3. Pishchik V.G., Maslak O.S., Osbornev A.D., Zinchenko E.I., Kovalenko A.I. Risk factors and outcomes of prolonged air leak after pulmonary resections. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 35 (4): 564–568. DOI: 10.1007/s12055-019-00827-w.
4. Brims F.J., Maskell N.A. Ambulatory treatment in the management of pneumothorax: a systematic review of the literature. *Thorax*. 2013; 68 (7): 664–669. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202875.
5. Toneev E.A., Bazarov D.V., Pikin O.V., Charyshkin A.L., Martynov A.A., Lisyutin R.I., Zul'karnyaev A.Sh., Anokhina E.P. Prodlnenny sbros vozdukha posle lobektomii u bol'nykh rakom legkogo [Prolonged air leak after lobectomy in lung cancer patients]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2020; 19 (1): 103–110. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-103-110> (in Russian).
6. Li R., Xue M., Ma Z. Construction and validation of a nomogram for predicting prolonged air leak after minimally invasive pulmonary resection. *World J Surg Onc*. 2022; 20 (1): 249. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02716-w>.
7. Ghobadi H., Ahari S.S., Kameli A., Lari S.M. The Relationship between COPD Assessment Test (CAT) Scores and Severity of Airflow Obstruction in Stable COPD Patients. *Tanaffos*. 2012; 11 (2): 22–26. PMID: 25191410.
8. Sunjaya A., Poulos L., Reddel H., Jenkins C. Qualitative validation of the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale as a patient-reported measure of breathlessness severity. *Respir Med*. 2022; 203: 106984. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106984.
9. Thomas D.C., Blasberg J.D., Arnold B.N., Rosen J.E., Salazar M.C., Detterbeck F.C., Boffa D.J., Kim A.W. Validating the Thoracic Revised Cardiac Risk Index Following Lung Resection. *Ann Thorac Surg*. 2017; 104 (2): 389–394. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.02.006.
10. Falcoz P.E., Conti M., Brouchet L., Chocron S., Puyraveau M., Mercier M., Etievent J.P., Dahan M. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133 (2): 325–332. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.020.
11. Pompili C., Falcoz P.E., Salati M., Szanto Z., Brunelli A. A risk score to predict the incidence of prolonged air leak after video-assisted thoracoscopic lobectomy: An analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 153 (4): 957–965. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.11.064.
12. Bonnett L.J., Snell K.I.E., Collins G.S. Guide to presenting clinical prediction models for use in clinical settings. *BMJ*. 2019; 365: l737. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l737>.
13. Attaar A., Winger D.G., Luketich J.D., Schuchert M.J., Sarkaria I.S., Christie N.A., Nason K.S. A clinical prediction model for prolonged air leak after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 153 (3): 690–699.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.10.003.
14. Jin R., Zheng Y., Gao T., Zhang Y., Wang B., Hang J., Li H. A nomogram for preoperative prediction of prolonged air leak after pulmonary malignancy resection. *Transl Lung Cancer Res*. 2021; 10 (8): 3616–3626. DOI: 10.21037/tlcr-21-186.

Received March 16, 2023; accepted July 13, 2023.

**Information about the authors**

**Toneev Evgeniy Aleksandrovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Surgeon, Surgical Thoracic Department, Regional Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; Teaching Assistant, Chair of Faculty Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

**Martynov Aleksandr Aleksandrovich**, Thoracic Surgeon, Head of the Surgical Thoracic Department, Regional Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; e-mail: orimpik2006@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4662-9886>.

**Komarov Andrey Sergeevich**, Anesthesiologist-Resuscitator, Regional Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; Teaching Assistant, Chair of Hospital Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: andrey-komarov-88@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5125-2840>.

**Midlenko Oleg Vladimirovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Hospital Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

**Pikin Oleg Valentinovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Thoracic Surgery Department, P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of the Russian Federation. 125284, Russia, Moscow, 2-y Botkinskiy pr., 3; e-mail: pikin\_ov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>.

**Zaripov Linar Ravil'evich**, Candidate of Sciences (Medicine), Deputy Chief Physician for Surgery, Regional Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5762-6932>.

**Zul'karnyaev Ayrat Shamil'evich**, Oncologist, Regional Clinical Oncological Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1028-2879>.

**Chavkin Petr Mikhaylovich**, Associate Professor, Chair of Hospital Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: p10111978@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3439-9016>.

**For citation**

Toneev E.A., Martynov A.A., Komarov A.S., Midlenko O.V., Pikin O.V., Zaripov L.R., Zul'karnyaev A.Sh., Chavkin P.M. Analiz faktorov riska razvitiya prodlennogo sbrosa vozdukha posle lobektomiy [Analysis of risk factors for prolonged air leak after lobectomy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 3: 109–121. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-109-121 (in Russian).

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 616.91+616-091.8

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-122-130

## ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НЕЙРОНОВ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ COVID-19

Т.И. Кузнецова, Е.В. Слесарева, К.Е. Никишин,  
М.М. Гаджиарсланова, А.А. Власова

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

*Новая коронавирусная инфекция COVID-19 еще совсем недавно была одной из основных проблем мирового здравоохранения. Вирус SARS-CoV-19 поражает не только дыхательную, но и другие системы органов, в т.ч. и головной мозг, вызывая инсульты, менингиты, энцефалопатии, энцефалиты и пр. Из-за многофакторности и сложности патогенеза данного заболевания изучение воздействия COVID-19 на ткани головного мозга представляется весьма актуальным.*

*Цель работы – изучение цитометрических показателей нейронов теменно-затылочной области коры головного мозга больных, умерших от COVID-19.*

*Материалы и методы. Для гистоморфологического исследования аутоптата теменно-затылочной области коры головного мозга фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы (5–6 мкм) окрашивали гематоксилин-эозином, после чего изучали гистологические препараты с помощью светового микроскопа. На снимках проводили морфометрические измерения площади ядра и цитоплазмы нейронов теменно-затылочной области коры больших полушарий, вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение. Результаты гистоморфологического исследования анализировали совместно с материалами истории болезни. Для сравнения использовали аутоптата теменно-затылочной области коры больших полушарий умерших от ишемического инфаркта головного мозга.*

*Результаты. Были измерены площади ядра и цитоплазмы нейронов пирамидного и ганглионарного слоев коры больших полушарий. COVID-19 в коре больших полушарий преимущественно воздействует на сосуды микроциркуляторного русла, вызывая нарушение их проницаемости и развитие геморрагий. Поражение нейронов коры больших полушарий менее выражено и не имеет какой-либо специфической патоморфологической картины, что соответствует картине длительного ишемического воздействия на серое вещество головного мозга.*

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция COVID-19, нейроны, морфометрия, ядерно-цитоплазматическое отношение.

**Введение.** За последние четыре года новая коронавирусная инфекция COVID-19 поразила около 676 млн чел., из которых больше 6 млн умерло. В России за этот же период переболело около 22 млн чел., из которых 396 тыс. умерло [1]. В настоящее время новая коронавирусная инфекция не исчезла совсем: в отдельных странах продолжают регистрироваться вспышки заболеваемости новыми

штаммами. В России на начало марта 2023 г. зарегистрировано около 10 тыс. случаев [1].

Несмотря на то что основным органом, который поражается вирусом SARS-CoV-19 (возбудитель COVID-19), являются легкие, в литературе описаны случаи поражения и других органов, в т.ч. и головного мозга [2–5]. Авторы многочисленных публикаций, посвященных COVID-19, утверждают, что в пато-

логический процесс вовлекаются не только паренхима головного мозга, но и сосуды, оболочки. Также отмечается поражение черепных и периферических нервов [2–7].

В остром и подостром периодах больные предъявляют, помимо основных, жалобы неврологического характера: подавленность, утомляемость, невозможность сосредоточиться, тревогу, головную боль, головокружение, расстройство обоняния и вкуса. Развитие неврологической симптоматики у больных может быть связано с острым нарушением мозгового кровообращения, регионарным воспалением, венозным застоем, отеком, гипоксией мозга, повышением интракраниального давления. Многие исследователи отмечают проникновение вируса в нервную ткань головного мозга [4–6].

Высокая летальность, многофакторность и сложный патогенетический механизм развития COVID-19 позволяют утверждать, что вирус представляет угрозу для всей нервной системы. Полное понимание патогенеза неврологических нарушений при новой коронавирусной инфекции все еще отсутствует, хотя база знаний продолжает пополняться.

**Цель исследования.** Изучить цитометрические показатели нейронов теменно-затылочной области коры головного мозга больных, умерших от новой коронавирусной инфекции COVID-19.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено на аутопсийном гистологическом материале головного мозга 20 пациентов, умерших от диагностированной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Средний возраст умерших составил  $65,69 \pm 16,19$  года (от 39 до 88 лет). Для сравнения были взяты образцы теменно-затылочной области коры головного мозга людей, умерших от ишемического инфаркта (8 чел.), средний возраст которых составил  $72,30 \pm 9,78$  года.

Исследуемый материал подготавливали по стандартной гистологической методике: фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине, затем заливали в парафиновые блоки с последующей окраской срезов гематоксилин-эозином. После получения результатов патологоанатомического и гистоло-

гического исследований ретроспективно анализировали материалы историй болезни.

Морфометрию проводили с помощью исследовательского микроскопа Levenhuk Med 900, фотовидеокамеры для микроскопа Levenhuk M800 Plus и программного обеспечения Levenhuk Lite. В процессе изучения гистопрепаратов измеряли площадь сечения ( $\text{мкм}^2$ ) ядер и цитоплазмы нейронов пирамидного и ганглионарного слоев коры теменно-затылочной зоны; для оценки функциональной активности нейронов определяли их ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО, %).

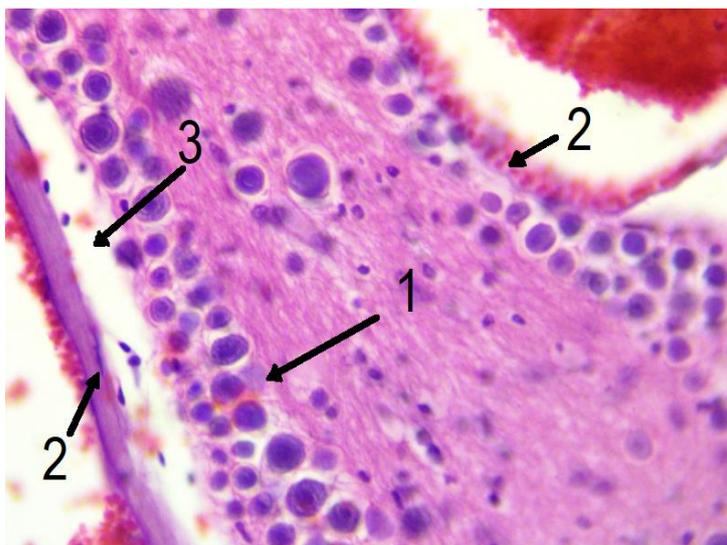
Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0 (USA, Statsoft.Inc.). Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ . Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении, ввиду чего был использован критерий Манна – Уитни.

**Результаты и обсуждение.** Все исследуемые пациенты имели клинически подтвержденную двухстороннюю вирусную (SARS-CoV-19) пневмонию (тяжелое течение), 40,2 % пациентов (8 из 20 чел.) имели интоксикационный синдром, у отдельных пациентов отмечалась сопутствующая патология: тромбоэмболический синдром, ишемическая болезнь сердца, цирроз печени, синдром полиорганной недостаточности. Помимо основных, характерных для новой коронавирусной инфекции COVID-19 симптомов, все пациенты имели неврологические симптомы, такие как тревога, депрессия, нарушение когнитивных функций, тремор конечностей, нарушение обоняния, вкуса, дискоординация движений, атаксия, головная боль, снижение артериального давления в ортостазе. При усиливающейся интоксикации, гипертермии и гипоксии у пациентов наблюдались галлюцинации, бред, нарушение ориентации в пространстве.

Микроскопическая картина теменно-затылочной области коры головного мозга умерших от новой коронавирусной инфекции характеризовалась полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, единичными петехиальными кровоизлияниями, местами – диапе-

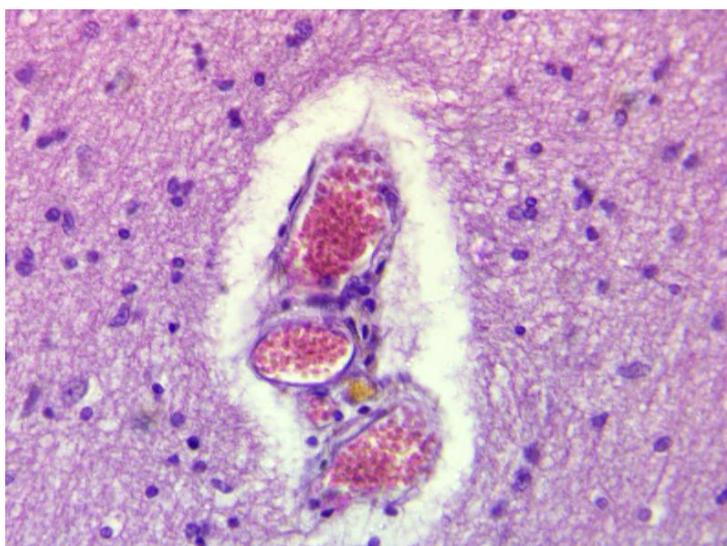
дезом эритроцитов при целостной сосудистой стенке (рис. 1). Определялись периваскулярный отек и глиальная периваскулярная инфильтрация (рис. 2). Перикарионы нейронов коры местами деформированы, ядра сморщены, вокруг – перичеселлюлярный отек. В верхней части молекулярного слоя коры на некоторых участках отмечались скопления ге-

матоксилиновых шаров (рис. 1). В группе больных, умерших от ишемического инсульта, патоморфологическая картина была типична для данного вида патологии: наблюдались перичеселлюлярный отек, сморщивание перикарионов, глиальная реакция. Значимых сосудистых изменений (диапедеза, кровоизлияний) не обнаружено.



**Рис. 1.** Участок теменно-затылочной доли головного мозга:  
1 – гематоксилиновые шары, 2 – стенка сосуда с диапедезом эритроцитов, 3 – периваскулярный отек.  
Окраска гематоксилин-эозином, ×600

**Fig. 1.** Parieto-occipital lobe:  
1 – amylaceous corpuscles, 2 – vessel wall with erythrocyte diapedesis, 3 – perivascular edema.  
H&E staining, ×600



**Рис. 2.** Полнокровие сосудов, периваскулярный отек, глиальная периваскулярная инфильтрация.  
Окраска гематоксилин-эозином, ×600

**Fig. 2.** Vascular congestion, perivascular edema, glial perivascular infiltration. H&E staining, ×600.

Площадь ядер нейронов пирамидного слоя коры теменно-затылочной области головного мозга умерших от COVID-19 составляла  $39,10 \pm 19,81$  мкм<sup>2</sup>, а площадь цитоплазмы данных нейронов –  $91,67 \pm 47,72$  мкм<sup>2</sup>, тогда как площадь ядер аналогичных нейронов коры умерших от ишемического инсульта была несколько меньше и составляла  $31,84 \pm 3,61$  мкм<sup>2</sup>, а их цитоплазма имела пло-

щадь  $72,67 \pm 21,07$  мкм<sup>2</sup> (табл. 1). Несмотря на то что размеры ядер и цитоплазмы больных второй группы были меньше, эти различия не достигали статистической значимости в отличие от ЯЦО. Так, ЯЦО пирамидных нейронов больных с COVID-19 ( $0,43 \pm 0,10$ ) было меньше, чем ЯЦО пирамидных нейронов больных с ишемическим инсультом ( $0,47 \pm 0,14$ ) ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1  
Table 1

**Цитоморфологические характеристики нейронов теменно-затылочной области коры больших полушарий пациентов, умерших от COVID-19 и умерших от ишемического инсульта**

**Cytomorphological characteristics of neurons in the parietal-occipital lobe of the cerebral cortex in patients who died of COVID-19 or cerebral infarction**

Нейроны Neurons	Показатель Parameter	Умершие от COVID-19 Died of COVID-19	Умершие от инсульта Died of cerebral infarction
Нейроны пирамидного слоя Pyramidal neurons	Площадь сечения ядра, мкм <sup>2</sup> Nuclear cross section area, μm <sup>2</sup>	$39,10 \pm 19,81$	$31,84 \pm 3,61$
	Площадь сечения цитоплазмы, мкм <sup>2</sup> Cytoplasm cross section area, μm <sup>2</sup>	$91,67 \pm 47,72$	$72,67 \pm 21,07$
	Ядерно-цитоплазматическое отношение, % Nuclear-cytoplasmic ratio, %	$0,43 \pm 0,10^*$	$0,47 \pm 0,14$
Нейроны ганглионарного слоя Ganglionic neurons	Площадь сечения ядра, мкм <sup>2</sup> Nuclear cross section area, μm <sup>2</sup>	$33,48 \pm 11,58$	$30,60 \pm 8,41$
	Площадь сечения цитоплазмы, мкм <sup>2</sup> Cytoplasm cross section area, μm <sup>2</sup>	$95,70 \pm 30,66$	$93,92 \pm 37,97$
	Ядерно-цитоплазматическое отношение, % Nuclear-cytoplasmic ratio, %	$0,40 \pm 0,31^*$	$0,35 \pm 0,11$

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

**Note.** \* – the differences are statistically significant ( $p < 0,05$ ).

Размер ядер нейронов ганглионарного слоя коры теменно-затылочной области головного мозга умерших от COVID-19 составлял  $33,48 \pm 11,58$  мкм<sup>2</sup>, а среднее значение площади их цитоплазмы –  $95,70 \pm 30,66$  мкм<sup>2</sup>, при этом площадь ядер аналогичных нейронов коры головного мозга пациентов, умерших от ишемического инсульта, была статистически незначимо меньше и составляла  $30,60 \pm 8,41$  мкм<sup>2</sup>, а их цитоплазма имела площадь

$93,92 \pm 37,97$  мкм<sup>2</sup>. Значения ЯЦО имели некоторые статистические различия. Так, ЯЦО ганглионарных нейронов больных COVID-19 ( $0,40 \pm 0,31$ ) было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) больше по сравнению с ЯЦО ганглионарных нейронов больных с ишемическим инсультом ( $0,47 \pm 0,14$ ). В целом цитометрические показатели нейронов ганглионарного и пирамидного слоев коры теменно-затылочной области больших полушарий мозга больных

новой коронавирусной инфекцией и пациентов с ишемическим инфарктом не показали статистически значимых различий.

К настоящему времени сформировались представления о двух направлениях повреждения головного мозга при развитии новой коронавирусной инфекции – внедрение вируса в нейроны путем ретроградного транспорта через обонятельный или блуждающий нервы или проникновение в головной мозг при повреждении эндотелия гематоэнцефалического барьера (гематогенный путь). Полученные нами данные морфометрии подтверждают путь гематогенного инфицирования нейронов, о чем свидетельствуют выявленные перивазальные инфильтраты, диапедез и петехиальные кровоизлияния. Данный механизм может реализовываться посредством взаимодействия вируса SARS-CoV с рецепторами ACE2, экспрессирующимися на эндотелии кровеносных капилляров [9–15]. В то же время некроз и апоптоз нейронов, более характерный для их вирусного повреждения, выявлялся в незначительной степени. Наличие гематоксилиновых шаров в некоторых участках молекулярного слоя коры свидетельствует о значительных гипоксических повреждениях головного мозга при развитии коронавирусной инфекции. Многие исследователи указывают на развитие эндотелиальной дисфунк-

ции при COVID-19, что в первую очередь связано с острым респираторным дистресс-синдромом и гипоксией, системной воспалительной реакцией и цитокиновым штормом. В свою очередь эндотелиальная дисфункция приводит к тканевой гипоксии, что и обуславливает повреждение нейронов вследствие нехватки кислорода [7, 16–19]. Выявленную тенденцию к увеличению размеров тел и ядер нейронов пирамидного и ганглионарного слоев теменно-затылочной области коры больших полушарий у больных новой коронавирусной инфекцией, по-видимому, можно объяснить некоторым набуханием перикарионов в связи с гипоксическим воздействием. Об этом же свидетельствуют и результаты исследования А.С. Бабкиной и соавт. [20].

**Заключение.** Изложенное выше позволяет заключить, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 в коре больших полушарий преимущественно воздействует на сосуды микроциркуляторного русла, вызывая нарушение их проницаемости и развитие геморрагий. Поражение нейронов коры больших полушарий менее выражено и не имеет какой-либо специфической патоморфологической картины, что соответствует картине длительного ишемического воздействия на серое вещество головного мозга.

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

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Слесарева Е.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, работа с историями болезней, клинический анализ: Никишин К.Е.

Гистологическое исследование и морфометрия: Кузнецова Т.И., Гаджиарсланова М.М., Власова А.А.

Статистическая обработка данных: Кузнецова Т.И., Гаджиарсланова М.М., Власова А.А.

Анализ и интерпретация данных: Слесарева Е.В.

Написание и редактирование текста: Кузнецова Т.И., Слесарева Е.В.

#### **Литература**

1. Статистика ВОЗ о новой коронавирусной инфекции COVID-19 по миру. URL: <https://covid19.who.int> (дата обращения: 29.03.2023).
2. *Niraj Kumar Jha, Shreesh Ojha, Saurabh Kumar Jha, Harish Dureja, Sachin Kumar Singh, Shakti D. Shukla, Dinesh Kumar Chellappan, Gaurav Gupta, Shanu Bhardwaj, Neeraj Kumar, Madhan Jeyaraman, Rashmi Jain, Sathish Muthu, Rohan Kar, Dhruv Kumar, Vineet Kumar Goswami, Janne Ruoko-*

- lainen, Kavindra Kumar Kesari, Sandeep Kumar Singh, Kamal Dua.* Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci.* 2021; 71 (11): 2192–2209.
3. *Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., de Broucker T., Meppiel E.* Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177 (1-2): 51–64.
  4. *Arbour N.* Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J. Virol.* 2000; 74 (19): 8913–8921.
  5. *Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H.* Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11 (7): 995–998.
  6. *Yeshun Wu, Xiaolin Xu, Zijun Chen, Jiahao Duan, Kenji Hashimoto, Ling Yang, Cunming Liu, Chun Yang.* Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 18–22.
  7. *Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y.* Multi-organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005; 202 (3): 415–424.
  8. *Wang R., Pan., Zhang X., Fan X., Han M., Zhao F.* Epidemiological and clinical features of 125 hospitalised patients with COVID-19 in Fuyang Anhui China. *J. Infect Dis.* 2020; 95: 421–428.
  9. *Guo J.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (7): e016219.
  10. *Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., Lipovsek M., Van den Berge K., Gong B.* Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19 associated anosmia. *SciAdv.* 2020; 6 (31): 1–28.
  11. *Bryce C., Grimes Z., Pujadas E.* Pathophysiology of Sars-CoV-2: targeting of the endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *MedRxiv.* 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.20099960v1> (дата обращения: 29.03.2023).
  12. *Channappa R., Perlman S.* Pathogenic human coronavirus infection: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathology.* 2017; 39: 529–539.
  13. *Nazari S., Azari Jafari A., Mirmoeeni S., Sadeghian S., Eghbal Heidari M., Sadeghian S., Assarzadegan F., Mahmoud Puormand S.* Central nervous system manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain. Behav.* 2021; 11 (5): e02025. DOI: 10.1002/brb3.2025.
  14. *Higaki A., Mogi M., Iwanami J., Min L.-J., Bai H.-Y., Shan B.-S., Kukida M., Yamauchi T.* Beneficial Effect of Mas Receptor Deficiency on Vascular Cognitive Impairment in the Presence of Angiotensin II Type 2 Receptor. *J. Am. Heart. Assoc.* 2018; 7 (3): e008121. DOI: 10.1161/JAHA.117.008121.
  15. *Alomari S., Abou-Mrad Z., Bydon A.* COVID-19 and the central nervous system. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 198: 106116. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106116.
  16. *Liotta E.M., Batra A., Clark J.R., Shlobin N.A., Hoffman S.C., Orban Z.S., Koralnik I.J.* Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7 (11): 2221–2230. DOI: 10.1002/acn3.51210.
  17. *Xia H., Lazartigues E.* Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J Neurochem.* 2008; 107 (6): 1482–1494.
  18. *Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slytsky A.S.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Invasive Care Med.* 2020; 46: 586–590.
  19. *Erickson M.A., Rhea E.M., Knopp R.C., Banks W.A.* Interactions of SARS-CoV-2 with the blood-brain barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (5): 2681. DOI: 10.3390/ijms22052681.
  20. *Бабкина А.С., Голубев А.М., Острова И.В., Волков А.В., Кузовлев А.Н.* Морфологические изменения головного мозга при COVID-19. *Общая реаниматология.* 2021; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-izmeneniya-golovnogo-mozga-pri-covid-19> (дата обращения: 29.03.2023).

Поступила в редакцию 12.04.2023; принята 26.05.2023.

**Авторский коллектив**

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

**Слесарева Елена Васильевна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей и клинической морфологии ИМЭиФК, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3159-9146>.

**Никишин Кирилл Евгеньевич** – ординатор факультета последипломного и фармацевтического образования, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kirill.nikishin93@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0125-323X>.

**Гаджиарсланова Маликат Магомедалиевна** – студентка медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: maligarlanova@gmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0036-3287>.

**Власова Алина Алексеевна** – студентка медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: vlasovaaa@gmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0298-5431>.

**Образец цитирования**

*Кузнецова Т.И., Слесарева Е.В., Никишин К.Е., Гаджиарсланова М.М., Власова А.А.* Цитометрические параметры нейронов коры больших полушарий головного мозга при COVID-19. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 3: 122–130. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-122-130.

**CYTOMETRIC PARAMETERS OF CEREBRAL CORTEX NEURONS  
IN COVID-19****T.I. Kuznetsova, E.V. Slesareva, K.E. Nikishin, M.M. Gadzharslanova, A.A. Vlasova**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*COVID-19 has recently been one of the greatest challenges of public health services worldwide. SARS-CoV-19 affects not only the respiratory, but also other systems, including the brain. It causes strokes, meningitis, encephalopathy, encephalitis, etc. Due to the multifactorial nature and complexity of COVID-19 pathogenesis, studying its impact on brain tissue is relevant.*

*The aim of the work is to study the cytometric parameters of neurons in the parietal-occipital lobe of the cerebral cortex in patients who died due to COVID-19.*

*Materials and Methods. For histomorphological examination, autopsies of the parietal-occipital lobe of the cerebral cortex were fixed in 10 % neutral formalin and embedded in paraffin. Cross sections (5–6 μm) were stained with hematoxylin-eosin. Histologic specimens were studied under a light microscope. Morphometric measurements of the nucleus and cytoplasm area of neurons of the parietal-occipital lobe of the cerebral cortex were performed on the images. The nuclear-cytoplasmic ratio was calculated. The results of the histomorphological study were analyzed along with the medical history. For comparison, autopsies of the parietal-occipital lobe of the cerebral cortex from patients who died from cerebral infarction were used. Results. Nucleus and cytoplasm areas of neurons in the pyramidal and ganglionic layers of the cerebral cortex were measured. In the cerebral cortex, COVID-19 mainly affects the microvasculature vessels, disrupting their permeability and causing hemorrhages. Damage to the neurons of the cerebral cortex is less pronounced and does not have any specific pathomorphological picture, which corresponds to the pattern of long-term ischemic effects on the gray matter.*

**Key words:** COVID-19, neurons, morphometry, nuclear-cytoplasmic ratio.

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

### Author contributions

Research concept and design: Slesareva E.V.

Literature search, participation in the research study, medical history and clinical analysis: Nikishin K.E.

Histological examination and morphometry: Kuznetsova T.I., Gadzharslanova M.M., Vlasova A.A.

Statistical data processing: Kuznetsova T.I., Gadzharslanova M.M., Vlasova A.A.

Data analysis and interpretation: Slesareva E.V.

Text writing and editing Kuznetsova T.I., Slesareva E.V.

### References

1. *Statistika VOZ o novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19 po miru* [WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard]. Available at: <https://covid19.who.int> (accessed: March 29, 2023).
2. Niraj Kumar Jha, Shreesh Ojha, Saurabh Kumar Jha, Harish Dureja, Sachin Kumar Singh, Shakti D. Shukla, Dinesh Kumar Chellappan, Gaurav Gupta, Shanu Bhardwaj, Neeraj Kumar, Madhan Jeyaraman, Rashmi Jain, Sathish Muthu, Rohan Kar, Dhruv Kumar, Vineet Kumar Goswami, Janne Ruokolainen, Kavindra Kumar Kesari, Sandeep Kumar Singh, Kamal Dua. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci.* 2021; 71 (11): 2192–2209.
3. Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., de Broucker T., Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177 (1-2): 51–64.
4. Arbour N. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J. Virol.* 2000; 74 (19): 8913–8921.
5. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11 (7): 995–998.
6. Yeshun Wu, Xiaolin Xu, Zijun Chen, Jiahao Duan, Kenji Hashimoto, Ling Yang, Cunming Liu, Chun Yang. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 18–22.
7. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. Multi-organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005; 202 (3): 415–424.
8. Wang R., Pan., Zhang X., Fan X., Han M., Zhao F. Epidemiological and clinical features of 125 hospitalised patients with COVID-19 in Fuyang Anhui China. *J. Infect Dis.* 2020; 95: 421–428.
9. Guo J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (7): e016219.
10. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., Lipovsek M., Van den Berge K., Gong B. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19 associated anosmia. *SciAdv.* 2020; 6 (31): 1–28.
11. Bryce C., Grimes Z., Pujadas E. Pathophysiology of Sars-CoV-2: targeting of the endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *MedRxiv.* 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.20099960v1> (accessed: March 29, 2023).
12. Channappa R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infection: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathology.* 2017; 39: 529–539.
13. Nazari S., Azari Jafari A., Mirmoenei S., Sadeghian S., Eghbal Heidari M., Sadeghian S., Assarzagdegan F., Mahmoud Puormand S. Central nervous system manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain. Behav.* 2021; 11 (5): e02025. DOI: 10.1002/brb3.2025.
14. Higaki A., Mogi M., Iwanami J., Min L.-J., Bai H.-Y., Shan B.-S., Kukida M., Yamauchi T. Beneficial Effect of Mas Receptor Deficiency on Vascular Cognitive Impairment in the Presence of Angiotensin II Type 2 Receptor. *J. Am. Heart. Assoc.* 2018; 7 (3): e008121. DOI: 10.1161/JAHA.117.008121.
15. Alomari S., Abou-Mrad Z., Bydon A. COVID-19 and the central nervous system. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 198: 106116. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106116.
16. Liotta E.M., Batra A., Clark J.R., Shlobin N.A., Hoffman S.C., Orban Z.S., Koralnik I.J. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7 (11): 2221–2230. DOI: 10.1002/acn3.51210.

17. Xia H., Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J Neurochem.* 2008; 107 (6): 1482–1494.
18. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slytsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Investive Care Med.* 2020; 46: 586–590.
19. Erickson M.A., Rhea E.M., Knopp R.C., Banks W.A. Interactions of SARS-CoV-2 with the blood-brain barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (5): 2681. DOI: 10.3390/ijms22052681.
20. Babkina A.S., Golubev A.M., Ostrova I.V., Volkov A.V., Kuzovlev A.N. Morfologicheskie izmeneniya golovnoy mozga pri COVID-19 [Brain morphological changes in COVID-19]. *Obshchaya reanimatologiya.* 2021; 3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-izmeneniya-golovnoy-mozga-pri-covid-19> (accessed: March 29, 2023) (in Russian).

Received April 12, 2023; accepted May 26, 2023.

### Information about the authors

**Kuznetsova Tat'yana Ivanovna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Morphology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [tattkuznetsova@rambler.ru](mailto:tattkuznetsova@rambler.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0909-734X>.

**Slesareva Elena Vasil'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of General and Clinical Morphology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [gistology2@mail.ru](mailto:gistology2@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3159-9146>.

**Nikishin Kirill Evgen'evich**, Resident, Department of Postgraduate and Pharmaceutical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [kirill.nikishin93@mail.ru](mailto:kirill.nikishin93@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0125-323X>.

**Gadzharslanova Malikat Magomedaliyevna**, Medical Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [maligarslanova@gmail.ru](mailto:maligarslanova@gmail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0036-3287>.

**Vlasova Alina Alekseevna**, Medical Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [vlasovaaa@gmail.ru](mailto:vlasovaaa@gmail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0298-5431>.

### For citation

Kuznetsova T.I., Slesareva E.V., Nikishin K.E., Gadzharslanova M.M., Vlasova A.A. Tsitometricheskie parametry neyronov kory bol'shikh polushariy golovnoy mozga pri COVID-19 [Cytometric parameters of cerebral cortex neurons in COVID-19]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2023; 3: 122–130. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-122-130 (in Russian).

УДК 612.273.2: 796.015.576

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-131-142

## КАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ ПОСЛЕ ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК ЧЕЛОВЕКА

М.И. Бочаров, А.С. Шилов

ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»,  
г. Сыктывкар, Россия

*Одним из важных направлений исследований физиологии и медицины является изучение влияния интервальных гипоксических тренировок на повышение резистентности организма человека к экзогенным и эндогенным факторам среды. При этом особая роль отводится исследованиям деятельности сердца.*

*Цель. Изучить характер и сопряженность биоэлектрических процессов сердца человека при острой гипоксии в разные периоды после интервальных гипоксических тренировок.*

*Материалы и методы. У мужчин в возрасте  $20,2 \pm 0,31$  года ( $n=29$ ) до (контроль) и в разные периоды после 16-дневного курса гипоксических тренировок (ПГТ) проводили тест с острой гипоксией ( $OG - 12,3\% O_2$ ) в течение 20 мин с определением оксигенации крови ( $SpO_2\%$ ), амплитудных и временных параметров ЭКГ.*

*Результаты. В покое в отдельные периоды ПГТ увеличиваются R-R (1-й день,  $p=0,020$ ), Q-T (1-й день,  $p=0,005$ ; 16-й день,  $p=0,043$ ) и уменьшается P-Q (7-й день,  $p=0,016$ ) относительно контроля. При OG уменьшаются  $P_1II$  (1-й день,  $p=0,019$ ; 7-й день,  $p<0,001$ ; 16-й день,  $p=0,003$ ), P-Q (1-й день,  $p=0,025$ ; 7-й день,  $p=0,002$ ), PQc и QTc ( $p<0,001$ ), но увеличиваются  $T_1II$  (1-й день,  $p<0,001$ ; 7-й день,  $p=0,005$ ; 16-й день,  $p=0,010$ ), R-R (1-й день,  $p<0,001$ ; 7-й день,  $p=0,029$ ; 16-й день,  $p=0,002$ ) и Q-T (1-й день,  $p<0,001$ ; 7-й день,  $p<0,001$ ; 16-й день,  $p<0,001$ ) относительно контроля. В зависимости от периода ПГТ установлено доминирование факторной нагрузки R-R, Q-T и  $P_1II$ ,  $T_1II$ , а также нарастание канонической корреляции  $P_1II$ ,  $RII$  и  $T_1II$  с R-R и Q-T.*

*Выводы. Интервальная гипоксическая тренировка приводит к увеличению длительности R-R, электрической систолы желудочков и уменьшению предсердно-желудочковой проводимости в покое. При OG в период после ГТ, кроме максимальной деполяризации желудочков, наблюдаются существенные изменения всех параметров ЭКГ относительно контроля. В работе обсуждается факторная значимость и степень сопряженности батмотропных с дромотропными процессами сердца.*

**Ключевые слова:** человек, острая гипоксия, гипоксическая тренировка, электрокардиография, оксигенация.

**Введение.** При всей изученности механизмов адаптации к прерывистой экспериментальной гипоксии многие вопросы её прикладного значения требуют получения более широких сведений об особенностях регуляции физиологических функций, обеспечивающих жизнедеятельность организма и его резистентность к субэкстремальным экзогенным и эндогенным факторам среды [1–4]. Отмечается, что умеренная интервальная нормобарическая гипоксия приводит к увеличению кислородной ёмкости крови, резервных возможностей энергетических систем, физической работоспособности [4–7], а для пожилых лю-

дей такой тренинг используется в качестве одного из средств коррекции биохимического состава крови, артериального давления и работоспособности [8]. Есть сведения, что гипоксическая тренировка с дыханием воздухом с 9–16 %  $O_2$  оказывает положительное терапевтическое влияние на дыхательную, сердечно-сосудистую, иммунную, метаболическую, костную и нервную системы, а при меньшем содержании кислорода (2–8 %) способствует прогрессированию патологии [2].

Известно, что сердце обладает высокой чувствительностью к гипоксии [3], поэтому оценка его функционирования заслуживает

особого внимания исследователей. Эксперименты показывают, что у крыс прерывистая гипобарическая гипоксия (ПГГ) (6500 м над ур. моря) на 1-м сеансе сопровождается экспрессией HIF-1 $\alpha$ , активацией процессов ПОЛ, возникновением морфофункциональных изменений в миокарде, а на 15–16-е сут – снижением экспрессии HIF-1 $\alpha$  и активности ПОЛ при повышении активности системы антиоксидантной защиты и увеличении васкуляризации сердца [9]. При таких же условиях у крыс на 1–7-е сут отмечается повышение реактивности сосудов микроциркуляции во всех отделах сердца; на 15-е сут она снижается в левом желудочке, оставаясь повышенной в правом желудочке и межжелудочковой перегородке вплоть до 30-х сут действия ПГГ [10, 11]. При изучении влияния ПГГ на состояние системы NO в миокарде левого желудочка крыс установлено, что 15-дневный тренинг приводит к преобладанию фермента iNOS на фоне увеличения её мРНК, а при 60-дневной гипоксии увеличивается экспрессия конститутивных изоформ и снижается содержание iNOS на фоне повышения мРНК [12]. На модели вызванной ишемии и реперфузии миокарда крыс, а также изменения коронарного кровотока изолированного сердца подтверждена гипотеза о том, что кондиционирование умеренной нормобарической гипоксией (9,5–10 % O<sub>2</sub>) в течение 20 дней вызывает кардио- и вазопротекторный эффекты [13].

Имеется сравнительно мало сведений об изменениях деятельности сердца человека при интервальных нормобарических гипоксических тренировках (ИНГТ). Известно, что на 6-й день ИНГТ (10 % O<sub>2</sub>), по данным мониторинга ЭКГ, отмечается уменьшение ЧСС и увеличение интервала Q-T без значимых изменений QTc [14], а после трехнедельного курса ИНГТ (10–15 % O<sub>2</sub>) также уменьшается ритм сердца и увеличивается систолический объем [8]. С использованием 64 уни- и биполярных ЭКГ у молодых людей установлено, что 15-минутная острая гипоксия (12 % O<sub>2</sub>) после 19-дневной ИНГТ способствует уменьшению интервалов R-R и J-Tpeak, возрастанию Q-T и незначительному увеличению QTc

относительно контроля при неизменных амплитудных параметрах [15].

Анализ имеющихся данных указывает на необходимость проведения детальных исследований внутрисердечной организации и сопряженности хроно- и инотропных процессов, а также их изменчивости в отставленном периоде после гипоксических тренировок человека. Решение этих задач имеет большое научно-практическое значение для расширения понимания хронологии изменений биоэлектрических явлений сердца в условиях гипоксемии и использования численных значений параметров ЭКГ в качестве маркеров при оценке эффектов умеренной ИНГТ.

**Цель исследования.** Изучить характер и сопряженность биоэлектрических процессов сердца человека при острой гипоксии в разные периоды после интервальных гипоксических тренировок.

**Материалы и методы.** Исследования выполнялись на базе лаборатории функционального биоуправления Сыктывкарского государственного университета в период с января по февраль в 2006 г. и 2007 г. с участием физически здоровых мужчин (n=29) в возрасте 20,2±0,31 года. Испытания проводились в помещении при термонейтральной температуре воздуха (21–23 °C). Последовательность испытаний предполагала: контрольное исследование (К) с острой гипоксией (ОГ); 16-дневную интервальную нормобарическую гипоксическую тренировку (ГТ); исследование с ОГ после ГТ – ПГТ (1, 7 и 16-й дни). Предварительно испытуемые были ознакомлены с протоколом исследования, процедура которого соответствовала этическим медико-биологическим нормам, обозначенным в Хельсинкской декларации, и локальным актам биоэтического комитета ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Функциональная проба с ОГ проводилась в положении испытуемого лежа на кушетке. После стабилизации частоты сердечных сокращений испытуемый подвергался 20-минутной ОГ с содержанием кислорода во вдыхаемом воздухе 12,3±0,14 %, что соответствует втягивающему, или профилактическому, тренировочному режиму (12–14 % O<sub>2</sub>) [5] и

диапазону гипокситерапии при разных заболеваниях [2]. Дыхание воздухом, обедненным кислородом, осуществлялось через газодыхательную маску, соединенную шлангом с газовым мешком, который заполнялся воздухом с заданным содержанием  $O_2$  с помощью модифицированного (свидетельство на полезную модель № 24098 от 27.07.2002) концентратора Опух PSA Oxygen Generator (AirSer Corporation, США). Контроль за содержанием  $O_2$  во вдыхаемом воздухе осуществлялся анализатором OxiQuant B (EnviteC, Германия). До и во время пробы с ОГ измерялись насыщение крови кислородом ( $SpO_2\%$ ) и частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) с помощью пульсоксиметра NONIN8500 (NONIN Medical, Inc., США). В покое, на 5, 10 и 20-й мин ОГ регистрировалась ЭКГ в трех стандартных (I, II, III), трех усиленных (aVR, aVL, aVF) и шести грудных ( $V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6$ ) отведениях на компьютеризованном комплексе «Кардиометр-МТ» (ОО «Микард», Санкт-Петербург, Россия). Анализ выполнялся по трем факторно-значимым [16] амплитудным ( $P_{1II}, R_{II}, T_{1II}$  в мВ) и трем временным (R-R, P-Q, Q-T в мс) параметрам ЭКГ, а также расчетным скорректированным (по Н.С. Bazett) значениям  $PQc$  и  $QTc$  (усл. ед.). При ОГ эти параметры представлены как средние значения (при  $n=87$ ) за период (5, 10 и 20 мин) воздействия.

Курс ГТ включал 16 сеансов гипоксических экспозиций (ГЭ) с содержанием  $O_2$  во вдыхаемом воздухе 12,3 %. Технические возможности позволяли участвовать в тренинге одновременно двум испытуемым. Согласно протоколу каждый период ГЭ продолжался 5 мин и чередовался с нормобарической респирацией (НР). По протоколу количество повторных ГЭ в одном сеансе в 1-й день ГТ составляло 6, во 2-й – 8, с 3-го по 16-й – 10 раз. Длительность НР между экспозициями с 1-го по 10-й день составляла 2 мин, а с 11-го по 16-й день – 1 мин. Суммарная длительность гипоксической нагрузки на первом сеансе достигала 30 мин, на 2-м – 40 мин, на остальных – 50 мин. Очевидно, что такой режим ГЭ соответствует тренировочному принципу на-

растающей мощности гипоксического воздействия за счет постепенного увеличения её длительности. Контроль за  $SpO_2$  и ЧСС осуществлялся на каждой минуте сеансов ГЭ.

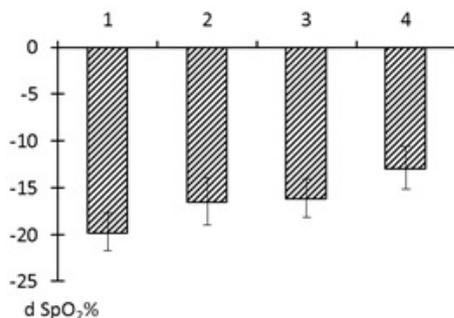
Достаточность объема выборки установлена по формуле [17]. Статистическая обработка выполнена с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Тестом Колмогорова – Смирнова показано нормальное распределение наблюдаемых переменных. Рассчитаны средняя арифметическая величина ( $M$ ), её ошибка ( $m$ ), разность отклонений ( $d$ ), доверительный интервал ( $tm_d$ ) при  $p=0,05$ . Достоверность различий определена методом сравнения средних, а для зависимых величин – разности отклонений по критерию  $t$  Стьюдента. Различия считались значимыми при  $p<0,05$ . Очень высокие уровни значимости округлялись и представлены как  $p<0,001$ . Применялись факторный, корреляционный и канонический анализы. Значимость канонической корреляции определялась по критерию  $\chi^2$ -квадрат.

**Результаты.** Установлено, что оксигенация крови ( $SpO_2\%$ ) существенно не изменялась после ГТ ( $p>0,05$ ), составляя в среднем 98,2–97,8 %. Острая гипоксия всегда вызывала статистически значимое ( $p<0,001$ ) уменьшение  $SpO_2$  (рис. 1). Характерно, что на 1-й день ПГТ к 20-й мин ОГ  $SpO_2$  понижалась меньше, чем в контроле ( $p=0,011$ ), а на 16-й день это различие было еще более выраженным ( $p=0,001$ ). Следовательно, применяемый режим ГТ как минимум до 16-го дня ПГТ в ответ на острую гипоксию приводит к повышению эффективности насыщения крови кислородом.

Анализ ЭКГ в покое показал, что за период ПГТ все наблюдаемые амплитудные параметры ( $P_{1II}, R_{II}$  и  $T_{1II}$ ) существенно не отличались ( $p>0,05$ ) от контроля (рис. 2). При этом только в отдельные периоды ПГТ отмечались статистически значимые изменения кардиоинтервалов: в 1-й день увеличивалась длительность интервалов R-R ( $p=0,029$ ) и Q-T ( $p=0,005$ ); на 7-й – уменьшался P-Q ( $p=0,016$ ), а на 16-й – увеличивался Q-T ( $p=0,043$ ) относительно К. Корректированное  $PQc$  относительно контроля ( $0,191\pm 0,007$ ) на 1-й ( $0,168\pm 0,006$ ) и

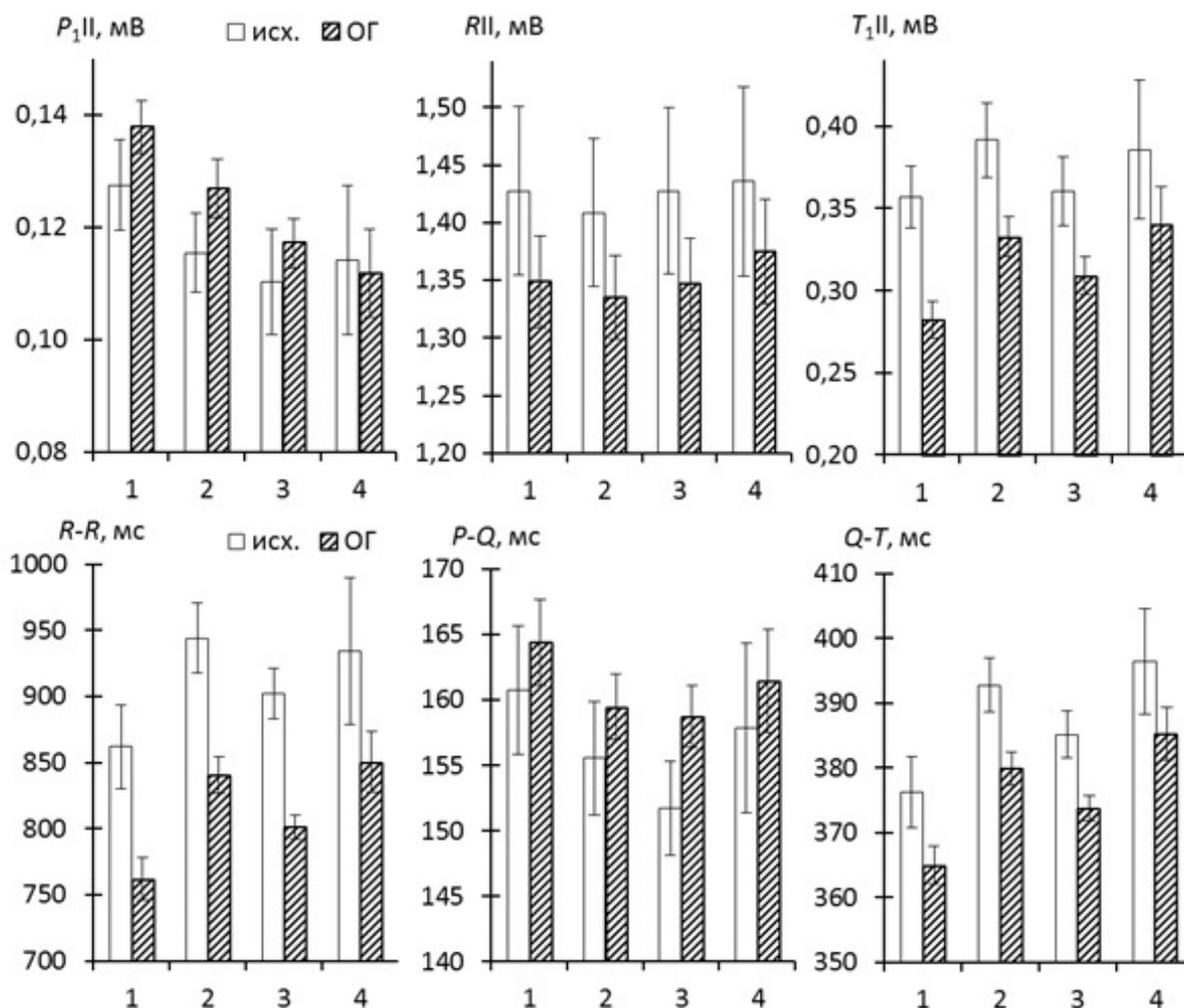
7-й ( $0,170 \pm 0,005$  усл. ед.) дни ПГТ статистически значимо уменьшалось ( $p=0,005$  и  $p=0,021$  соответственно). Значение QTс в контроле

составляло  $0,446 \pm 0,01$  усл. ед., а в 1-й день ПГТ уменьшилось до  $0,423 \pm 0,009$  усл. ед. ( $p=0,043$ ).



**Рис. 1.** Разность отклонений оксигенации крови от исходной на 20-й мин острой гипоксии в контроле (1), в 1-й (2), 7-й (3) и 16-й день (4) после гипоксических тренировок ( $dM \pm tm_d$ ). Выборки: с 1 по 3 –  $n=29$ , 4 –  $n=14$

**Fig. 1.** Deviations of blood saturation from the initial level at the 20<sup>th</sup> minute of acute hypoxia in the control (1), and after hypoxic training – Day 1 (2), Day 7 (3) and Day 16 (4) ( $dM \pm tm_d$ ). Samples 1–3 ( $n=29$ ), sample 4 ( $n=14$ )



**Рис. 2.** Параметры ЭКГ в исходном состоянии (светлые столбики) и при острой гипоксии (заштрихованные столбики) в контроле (1), на 1-й день (2), 7-й день (3) и 16-й день (4) после гипоксических тренировок ( $M \pm m$ ). Выборки: в исходном состоянии с 1 по 3 –  $n=29$ , 4 –  $n=14$ ; при ОГ с 1 по 3 –  $n=87$ , 4 –  $n=42$

**Fig. 2.** Electrocardiogram parameters at baseline (light bars) and in acute hypoxia (hatched bars) in the control (1), and after hypoxic training – Day 1 (2), Day 7 (3) and Day 16 (4) ( $M \pm m$ ). Baseline samples 1–3 ( $n=29$ ), 4 ( $n=14$ ); AH samples 1–3 ( $n=87$ ), 4 ( $n=42$ )

Очевидно, ГТ приводит только к кратковременному увеличению длительности кардиоцикла, более стойкому увеличению электрической систолы желудочков и укорочению периода предсердно-желудочкового проведения (на 7-й день ПГТ). Это обуславливает уменьшение доли времени предсердно-желудочкового проведения (на 1-й и 7-й дни ПГТ) и электрической систолы желудочков (на 1-й день) в общей длительности R-R.

Анализ параметров ЭКГ при ОГ в контроле предусматривал рассмотрение их изменений по степени отклонений, а на разных этапах ПГТ – по абсолютной средней за период ОГ (5, 10 и 20 мин) относительно К. Так, в контроле установлено, что при ОГ статистически значимо прирастала амплитуда зубца P<sub>1</sub>II (на  $0,01 \pm 0,003$  мВ,  $p=0,005$ ), уменьшалась – RII (на  $0,079 \pm 0,007$  мВ,  $p<0,001$ ) и T<sub>1</sub>II (на  $0,075 \pm 0,005$  мВ,  $p<0,001$ ). Статистически значимо уменьшались интервалы R-R (на  $100 \pm 8,87$  мс,  $p<0,001$ ), Q-T (на  $11,2 \pm 1,43$  мс,  $p<0,001$ ) и прирастал P-Q (на  $3,67 \pm 1,31$  мс,  $p=0,006$ ). Как в К, так и в период ПГТ при ОГ с высокой статистической значимостью увеличивались ( $p<0,001$ ) скорректированные значения PQc и QTc относительно покоя. Направленность изменений параметров ЭКГ сохранялась в период ПГТ (рис. 2).

При ОГ на 1-й день ПГТ зубец P<sub>1</sub>II был статистически значимо меньше ( $p=0,019$ ), чем в К (рис. 2). По мере увеличения длительности периода ПГТ при ОГ более выражено уменьшалась амплитуда зубца P<sub>1</sub>II, и на 16-й день она была существенно меньше ( $p=0,003$ ) относительно К. Средние значения амплитуды зубца RII за период ОГ на всех этапах исследования статистически значимо не различались ( $p>0,05$ ). Зубец T<sub>1</sub>II был статистически значимо больше на 1-й день ПГТ ( $p<0,001$ ), чем в К, и поддерживался на высоком уровне на 7-й ( $p=0,004$ ) и 16-й дни ( $p=0,010$ ) после ГТ. Несмотря на существенное уменьшение интервалов R-R и Q-T при ОГ относительно покоя их абсолютные значения на этапах ПГТ статистически значимо превышали К: для

R-R – на 1-й ( $p<0,001$ ), 7-й ( $p=0,029$ ) и 16-й ( $p=0,001$ ) дни; для Q-T – на 1-й ( $p<0,001$ ), 7-й ( $p=0,029$ ) и 16-й ( $p=0,002$ ) дни ПГТ. Интервал P-Q, во всех случаях существенно нарастая при ОГ, в период после ГТ достигал статистически значимо меньших абсолютных величин относительно К: на 1-й ( $p=0,025$ ) и 7-й ( $p=0,002$ ) дни ПГТ. Скорректированные значения при ОГ во всех периодах ПГТ были статистически значимо меньше, чем в контроле: для PQc в контроле –  $0,221 \pm 0,005$  усл. ед., на 1-й день ПГТ –  $0,194 \pm 0,004$  ( $p<0,001$ ), 7-й –  $0,200 \pm 0,003$  ( $p<0,001$ ) и 16-й день –  $0,193 \pm 0,005$  ( $p<0,001$ ); для QTc –  $0,489 \pm 0,006$ ,  $459 \pm 0,005$  ( $p<0,001$ ),  $0,470 \pm 0,004$  ( $p<0,008$ ) и  $0,462 \pm 0,009$  ( $p<0,010$ ) соответственно.

Как видно, основные эффекты ГТ при ОГ во всех периодах ПГТ проявляются в уменьшении амплитуды деполяризации правого предсердия, длительности предсердно-желудочкового проведения (на 1-й и 7-й дни) и увеличении амплитуды конечной реполяризации желудочков, длительности R-R и электрической систолы желудочков. Существенно уменьшаются доли времени предсердно-желудочковой проводимости и электрической систолы желудочков в длительности R-R относительно контроля.

Факторный анализ показал (табл. 1), что всегда ведущими компонентами ЭКГ (1-й фактор) являются интервалы R-R и Q-T. В контроле при ОГ весомость фактора увеличивалась за счет амплитуды зубца P<sub>1</sub>II. Только на 7-й день ПГТ в покое и при ОГ весомость фактора усиливалась амплитудой зубца P<sub>1</sub>II, а на 16-й день – дополнительно зубца T<sub>1</sub>II. Процент объясненной дисперсии нарастал к 16-му дню ПГТ.

Очевидно, что после ГТ нарастает сопряженность параметров ЭКГ в покое и при ОГ вплоть до 16-го дня ПГТ при сохранении ведущей роли интервала R-R и электрической систолы желудочков, с усилением факторной нагрузки деполяризацией правого предсердия (с 7-го дня ПГТ) позже (на 16-й день) и конечной реполяризацией желудочков миокарда.

Таблица 1  
Table 1

**Факторные структуры параметров ЭКГ в исходном состоянии (1) и при острой гипоксии (2) в контроле и после гипоксических тренировок**  
**Factor structures of ECG parameters at baseline (1), and in acute hypoxia (2) in control and after hypoxic training**

Параметр Parameter	Контроль Control		После гипоксических тренировок After hypoxic training					
			1-й день Day 1		7-й день Day 7		16-й день Day 16	
	1 n=29	2 n=87	1 n=29	2 n=87	1 n=29	2 n=87	1 n=14	2 n=42
P <sub>1</sub> II	0,529	<b>-0,731</b>	0,115	0,544	<b>0,816</b>	<b>0,815</b>	<b>0,752</b>	<b>0,820</b>
RII	0,141	-0,199	-0,550	-0,552	0,520	0,250	0,283	0,094
T <sub>1</sub> II	0,129	0,023	-0,545	-0,550	0,223	-0,302	<b>-0,801</b>	<b>-0,794</b>
R-R	<b>-0,857</b>	<b>0,847</b>	<b>-0,863</b>	<b>-0,915</b>	<b>0,913</b>	<b>-0,903</b>	<b>-0,947</b>	<b>-0,947</b>
P-Q	-0,501	0,432	-0,477	-0,252	0,113	-0,208	-0,520	-0,554
Q-T	<b>-0,913</b>	<b>0,891</b>	<b>-0,811</b>	<b>-0,833</b>	<b>0,824</b>	<b>-0,806</b>	<b>-0,929</b>	<b>-0,887</b>
% объясненной дисперсии % of explained variance	35,6	37,9	37,4	41,7	41,9	38,7	55,3	55,0

**Примечание.** Жирным шрифтом выделены факторные нагрузки больше 0,7.

**Note.** Factor loadings >0.7 are highlighted in bold.

Канонический анализ показал, что для состояния покоя связи между амплитудными и временными параметрами ЭКГ отсутствуют ( $p > 0,05$ ), но при ОГ в контроле и в период ПГТ обнаруживаются статистически значимые канонические корреляции левого (P<sub>1</sub>II, RII и T<sub>1</sub>II) с правым (R-R и Q-T) множеством переменных, усиливающиеся по мере увеличения периода ПГТ, что подтверждается лямбдой и нарастанием общей избыточности (в %) дисперсии, особенно правого множества (табл. 2). Судя по парной корреляции, только на 1-й день ПГТ при ОГ отмечалась связь

зубца RII с R-R ( $r=0,39$ ,  $p < 0,001$ ) и с Q-T ( $r=0,29$ ,  $p < 0,005$ ), а также низкая факторная нагрузка RII в общей структуре компонентов ЭКГ во всех периодах наблюдений (табл. 1), что указывало на относительную независимость амплитуды зубца RII от длительности кардиоинтервалов.

Предполагается, что после ГТ при ОГ поступательно (до 16 дней) повышается функциональная сопряженность деполяризации правого предсердия и быстрой реполяризации желудочков миокарда с длительностью кардиоцикла и электрической систолы желудочков.

Таблица 2  
Table 2

**Результаты анализа канонических корреляций  
между амплитудными и временными параметрами ЭКГ при острой гипоксии  
в контроле и после гипоксических тренировок**

**Results of the canonical correlations analysis between the amplitude  
and interval ECG parameters in acute hypoxia in control and after hypoxic training**

Период исследования Study period	R	$\chi^2$	d.f.	p	Лямбда Lambda	Общая избыточность, % Total redundancy, %	
						левая left (P <sub>1II</sub> , R <sub>II</sub> , T <sub>1II</sub> )	правая right (R-R, Q-T)
Контроль (n=87) Control	0,521	33,8	6	0,001	0,665	10,8	19,1
1-й день после ГТ (n=87) After hypoxic training, Day 1	0,591	41,7	6	0,001	0,605	17,8	26,8
7-й день после ГТ (n=87) After hypoxic training, Day 7	0,603	54,6	6	0,001	0,517	19,9	32,8
16-й день после ГТ (n=42) After hypoxic training, Day 16	0,814	46,3	6	0,001	0,296	37,8	58,7

**Обсуждение.** Установлено, что 16-дневная ГТ (12,3 % O<sub>2</sub>) приводит у здоровых молодых людей к повышению резистентности организма к острой гипоксии, на что указывает меньшее понижение оксигенации крови как минимум до 16-го дня ПГТ. Поэтому изменения биоэлектрических процессов сердца при ОГ в периодах ПГТ могут отражать физиологические эффекты неспецифических адаптивно-приспособительных реакций.

Показано, что 16-дневный цикл ГТ в покое не приводит к заметным изменениям батмотропного эффекта сердца, но вызывает увеличение длительности электрической систолы желудочков с меньшей периодичностью кардиоритма и уменьшение времени предсердно-желудочкового проведения в период ПГТ. Очевидно, ускорение предсердно-желудочкового проведения возбуждения на 7-й день ПГТ носит кратковременный компенсаторный характер для реализации полноценной систолы желудочков миокарда. При этом на 1-й день ПГТ сокращается суммарная длительность фазы биоэлектрической активности сердца, но увеличивается время его расслабления. Такая же закономерность сохраняется на 7-й день ПГТ отдельно для предсердно-желудочкового проведения относительно R-R. Это отчасти

подтверждает сведения об увеличении инотропных влияний на сердце и экономизации его деятельности после ГТ [8].

Интервальные ГТ приводят в период ПГТ при ОГ к прогрессивному уменьшению абсолютных значений биоэлектрической активности правого предсердия, увеличению активности желудочков в фазу быстрой реполяризации при неизменной амплитуде максимальной деполаризации желудочков миокарда относительно контроля. Увеличиваются интервалы R-R и время электрической систолы желудочков, а предсердно-желудочковое проведение уменьшается, но только на 1-й и 7-й дни ПГТ. Примечательно, что в период ПГТ доли времени, составляющие процесс де- и реполяризации миокарда, в общей длительности R-R уменьшаются за счет увеличения фазы расслабления сердца. По-видимому, такая гетерогенность и гетерохронность изменений биоэлектрических процессов сердца при ОГ после ГТ обусловлена неоднозначностью симпатических влияний на проводящую систему [18] и опосредованно на биоэлектрическую активность, связанную с энергозависимыми процессами [3]. Экспериментальные исследования показывают, что интервальные гипоксические воздействия приводят к нарастанию мощности

митохондриальной системы окисления, повышению эффективности механизмов анаэробного ресинтеза АТФ в клетках [3], преобладанию фермента iNOS в левом желудочке миокарда крыс [12], а также к ограничению окислительного повреждения ДНК у мышей [19].

Результаты факторного анализа указывают на то, что в период ПГТ (16 дней) как в покое, так при острой гипоксии сохраняется доминирование дромotropных эффектов (R-R и Q-T) в общей организации биоэлектрических процессов сердца с постепенным увеличением роли батмотропных эффектов (P<sub>1</sub>II и T<sub>1</sub>II), особенно на 16-й день ПГТ. Очевидно, что выявленное прогрессирующее увеличение суммарной факторной нагрузки параметров ЭКГ по мере нарастания длительности периода ПГТ свидетельствует о повышении сопряженности нейрогуморальных и внутрисердечных механизмов управления дromo- и батмотропной деятельностью сердца, что может рассматриваться как отставленный эффект ГТ. Некоторая аналогия прослеживается в сведениях об увеличении кардиореспираторной когерентности частоты дыхания с ритмом сердца у более тренированных спортсменов при острой гипоксии, что, по мнению авторов, свидетельствует о повышении точности настройки межсистемной регуляции [20].

Проведенный канонический анализ указывает не только на ведущую роль хроно- и дромotropных параметров в общей картине биоэлектрических процессов, но и на нарастающее их влияние на батмотропные процессы (P<sub>1</sub>II и T<sub>1</sub>II ЭКГ) при острой гипоксии по мере увеличения периода ПГТ, о чем свидетельствуют соответствующие величины коэффициентов корреляции, избыточности дисперсии и лямбды.

Важно отметить, что наблюдаемые изменения параметров ЭКГ в покое и при острой

гипоксии находятся в пределах физиологической нормы, но их амплитуда и направленность отклонений могут служить критериями при оценке отставленных эффектов разных режимов гипоксических тренировок, в т.ч. при спортивной, реабилитационной, лечебной практике и профилактике специальной деятельности человека.

**Заключение.** Установлено, что основные эффекты 16-дневной интервальной ГТ проявляются в отрицательном хронотропном эффекте (на 1-й день ПГТ), уменьшении доли времени предсердно-желудочкового проведения (на 1-й и 7-й дни) и электрической систолы желудочков (на 1-й день) в общей длительности R-R. При ОГ на протяжении 16 дней ПГТ поддерживается меньшая амплитуда деполяризации правого предсердия и большая – конечной фазы реполяризации желудочков, длительность кардиоинтервала и электрической систолы желудочков, но меньшая длительность предсердно-желудочкового проведения возбуждения (на 1-й и 7-й дни). В период ПГТ прогрессивно уменьшается доля времени биоэлектрической активности сердца, но увеличивается время его расслабления. С увеличением длительности ПГТ в покое и при ОГ нарастает факторная значимость амплитудных и временных параметров ЭКГ, где доминирует роль длительности R-R, электрической систолы желудочков с постепенным нарастанием значимости деполяризации правого предсердия и конечной фазы реполяризации желудочков миокарда. Показано, что гипоксические тренировки приводят к стойкому нарастанию сопряженности батмотропных с дромotropными процессами сердца как минимум до 16 дней ПГТ, что сочетается с уменьшением развивающейся гипоксемии при острой гипоксии.

*Работа выполнена в рамках государственного задания № 122040600069-6.*

Авторы выражают признательность выпускникам разных лет Сыктывкарского госуниверситета А.А. Илюшичеву и О.А. Шипициной за техническую помощь при проведении исследований.

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

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Бочаров М.И.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Бочаров М.И., Шилов А.С.

Статистическая обработка данных: Бочаров М.И., Шилов А.С.

Анализ и интерпретация данных: Бочаров М.И., Шилов А.С.

Написание и редактирование текста: Бочаров М.И.

**Литература**

1. *Иванов К.П.* Критический обзор механизмов прекодиционирования. Вестник РАМН. 2013; 4: 58–62.
2. *Navarrete-Oprazo A., Mitchell G.S.* Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2014; 307: 1181–1197. DOI: 10.1152/ajpregu.00208.2014.
3. *Лукьянова Л.Д.* Сигнальные механизмы гипоксии: монография. Москва: Российская академия наук; 2019. 215.
4. *Иорданская Ф.А.* Гипоксия в тренировке спортсменов и факторы, повышающие её эффективность. 2-е изд. Москва: Спорт; 2019. 160.
5. *Волков Н.И.* Прерывистая гипоксия – новый метод тренировки, реабилитации и терапии. Теория и практика физической культуры. 2000; 7: 20–23.
6. *Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А.* Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. Москва: Медицина; 2003. 408.
7. *Балыкин М.В., Пупырева Е.Д., Балыкин Ю.М.* Влияние гипоксической тренировки на физическую работоспособность и функциональные резервы организма спортсменов. Вестник Тверского государственного университета. 2011; 21 (2): 7–16.
8. *Ключникова Е.А., Аббазова Л.В., Лоханникова М.А., Ананьев С.С., Павлов Д.А., Балыкин М.В.* Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на системную гемодинамику, биохимический состав крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 4: 155–163. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.28.8755.
9. *Балыкин М.В., Сагидова С.А., Жарков А.С., Айзятулова Е.Д., Павлов Д.А., Антипов И.В.* Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1 $\alpha$  и морфофункциональные изменения в миокарде. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 2: 126–135. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6227.
10. *Сагидова С.А., Балыкин М.В., Морозова Е.С.* Газовый состав крови и морфо-функциональные изменения в сердце при воздействии гипобарической гипоксии. Вестник новых медицинских технологий. 2009; 16 (2): 215–117.
11. *Сагидова С.А., Балыкин М.В.* Влияние гипоксической нагрузки на изменения микроциркуляторного русла в различных отделах сердца крыс. Ульяновский медико-биологический журнал. 2012; 1: 82–88.
12. *Колесник Ю.М., Исаченко М.И., Мельникова О.В.* Особенности системы оксида азота в миокарде левого желудочка крыс с экспериментальной прерывистой гипоксией различной продолжительности. Pathologia. 2019; 16 (3): 308–314. DOI: 10.14739/2310-1237.2019.3.188783.
13. *Manukhina E.B., Belkina L.M., Terekhina O.L., Abramochkin D.V., Smirnova E.A., Budanova O.P., Mallet R.T., Downey H.F.* Normobaric, intermittent hypoxia conditioning is cardio- and vasoprotective in rats. Exp. Biol. Med. (Maywood). 2013; 238 (12): 1413–1420. DOI: 10.1177/1535370213508718. PMID: 24189016.
14. *Мензоров М.В., Шутов А.М., Пупырева Е.Д., Ларионова Н.В., Балыкин М.В.* Длительность интервала, дисперсия интервала QT у спортсменов высокой квалификации при воздействии прерывистой нормобарической гипоксии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2013; 4: 105–111.
15. *Заменина Е.В., Пантелеева Н.И., Роцевская И.М.* Электрическое поле сердца человека в период реполяризации желудочков при острой нормобарической гипоксии до и после курса интервальной гипоксической тренировки. Вестник Томского государственного университета. Биология. 2019; 48: 115–134. DOI: 10.17223/19988591/48/6.
16. *Бочаров М.И., Шилов А.С.* Организация биоэлектрических процессов сердца при разной степени острой нормобарической гипоксии у здоровых людей. Экология человека. 2020; 12: 28–36. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-12-28-36.

17. Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. Определение размера выборки при планировании научного исследования. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; 4: 71–74.
18. Giles D., Kelly J., Draper N. Alterations in autonomic cardiac modulation in response to normobaric hypoxia. *European Journal of Sport Science*. 2016; 16 (8): 1023–1031. DOI: 10.1080/17461391.2016.1207708.
19. Nakada Y., Sadek H.A. Experimental Hypoxia as a Model for Cardiac Regeneration in Mice. *Methods Mol Biol*. 2021; 2158: 337–344. DOI: 10.1007/978-1-0716-0668-1\_25.
20. Uryumtsev D.Y., Gulyaeva V.V., Zinchenko M.I., Baranov V.I., Melnikov V.N., Balioz N.V., Krivoshekov S.G. Effect of acute hypoxia on cardiorespiratory coherence in male runners. *Front Physiol*. 2020; 11: 630. DOI: 10.3389/fphys.2020.00630.

Поступила в редакцию 29.03.2023; принята 04.07.2023.

#### Авторский коллектив

**Бочаров Михаил Иванович** – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник отдела сравнительной кардиологии, ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения РАН». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 24; e-mail: bocha48@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6918-5523>.

**Шилов Александр Сергеевич** – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела сравнительной кардиологии, ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения РАН». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 24; e-mail: shelove@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0520-581X>.

#### Образец цитирования

Бочаров М.И., Шилов А.С. Кардиографические изменения при острой гипоксии после интервальных гипоксических тренировок человека. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023; 3: 131–142. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-131-142.

## CARDIOGRAPHIC CHANGES IN ACUTE HYPOXIA AFTER INTERMITTENT HYPOXIC TRAINING IN HUMANS

M.I. Bocharov, A.S. Shilov

Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia

*One of the important areas of research in physiology and medicine is the impact of intermittent hypoxic training on human resistance to exogenous and endogenous environmental factors. Special attention is also paid to cardiac activity.*

*The aim of the paper is to examine the nature and conjugation of human heart bioelectrical processes in acute hypoxia after intermittent hypoxic training.*

*Materials and methods. A 20-minute test with acute hypoxia (AH – 12.3 % O<sub>2</sub>) was conducted on 29 males, aged 20.2±0.31, at different periods after 16-day-hypoxic training. Blood saturation (SpO<sub>2</sub>%), amplitude and time ECG parameters were determined.*

*Results. At rest, at certain periods after hypoxic training, we observed an increase in R-R (Day 1, p=0.020), Q-T (Day 1, p=0.005; Day 16, p=0.043) and a decrease in P-Q (Day 7, p= 0.016) compared to the control. In case of acute hypoxia there was a decrease in P<sub>1</sub>II (Day 1, p=0.019; Day 7, p<0.001; Day 16, p=0.003), P-Q (Day 1, p=0.025; Day 7, p =0.002), PQc and QTc (p<0.001), but an increase in T<sub>1</sub>II (Day 1, p<0.001; Day 7, p=0.005; Day 16, p=0.010), R-R (Day 1, p<0.001; Day 7, p=0.029; Day 16, p=0.002) and Q-T (Day 1, p<0.001; Day 7, p<0.001; Day 16, p<0.001) compared to the control. According to the period after hypoxic training, we observed the dominance of the factor load R-R, Q-T and P<sub>1</sub>II, T<sub>1</sub>II, as well as an increase in the canonical correlation of P<sub>1</sub>II, R<sub>1</sub>II and T<sub>1</sub>II with R-R and Q-T.*

*Conclusion. Intermittent hypoxic training leads to an increase in R-R duration, electrical ventricular systole and a decrease in atrioventricular conduction at rest. In case of acute hypoxia in the period after hypoxic training, all ECG parameters (besides maximum ventricular depolarization) change significantly compared*

to the control. The paper discusses the factorial significance and the degree of conjugation of bathmotropic and dromotropic cardiac processes.

**Key words:** human, acute hypoxia, hypoxic training, electrocardiography, oxygenation.

The work was carried out as a part of state task No. 122040600069-6.

The authors express their gratitude A.A. Ilyushichev and O.A. Shipitsina, the graduates of Syktyvkar State University, for technical assistance during the research.

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

### Author contributions

Research concept and design: Bocharov M.I.

Literature search, participation in the research study, data processing: Bocharov M.I., Shilov A.S.

Statistical data processing: Bocharov M.I., Shilov A.S.

Data analysis and interpretation: Bocharov M.I., Shilov A.S.

Text writing and editing: Bocharov M.I.

### References

1. Ivanov K.P. Kriticheskiy obzor mekhanizmov prekontsionirovaniya [Critical review of preconditioning mechanisms]. *Vestnik RAMN*. 2013; 4: 58–62 (in Russian).
2. Navarrete-Opazo A., Mitchell G.S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014; 307: 1181–1197. DOI: 10.1152/ajpregu.00208.2014.
3. Luk'yanova L.D. *Signal'nye mekhanizmy gipoksii: monografiya* [Signaling mechanisms of hypoxia: Monograph]. Moscow: Rossiyskaya akademiya nauk; 2019. 215 (in Russian).
4. Iordanskaya F.A. *Gipoksiya v trenirovke sportsmenov i faktory, povyshayushchie ee effektivnost'* [Hypoxia in the training of athletes and factors for its efficacy improvement]. 2-e izd. Moscow: Sport; 2019. 160 (in Russian).
5. Volkov N.I. Preryvistaya gipoksiya – novyy metod trenirovki, reabilitatsii i terapii [Intermittent hypoxia as a new method for training, rehabilitation and therapy]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2000; 7: 20–23 (in Russian).
6. Kolchinskaya A.Z., Tsyganova T.N., Ostapenko L.A. *Normobaricheskaya interval'naya gipoksicheskaya trenirovka v meditsine i sporte* [Normobaric intermittent hypoxic training in medicine and sport]. Moscow: Meditsina; 2003. 408 (in Russian).
7. Balykin M.V., Pupyreva E.D., Balykin Yu.M. Vliyanie gipoksicheskoy trenirovki na fizicheskuyu rabotosposobnost' i funktsional'nye rezervy organizma sportsmenov [Influence of hypoxic training on physical performance and functional reserves of athletes]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011; 21 (2): 7–16 (in Russian).
8. Klyuchnikova E.A., Abbazova L.V., Lokhannikova M.A., Anan'ev S.S., Pavlov D.A., Balykin M.V. Vliyanie preryvistoy normobaricheskoy gipoksii na sistemnyuyu gemodinamiku, biokhimicheskiy sostav krovi i fizicheskuyu rabotosposobnost' lits pozhilogo vozrasta [Effect of intermittent normobaric hypoxia on systemic hemodynamics, biochemical blood composition and physical performance in elderly people]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2017; 4: 155–163. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.28.8755 (in Russian).
9. Balykin M.V., Sagidova S.A., Zharkov A.S., Ayzyatulova E.D., Pavlov D.A., Antipov I.V. Vliyanie preryvistoy gipobaricheskoy gipoksii na ekspressiyu HIF-1a i morfofunktsional'nye izmeneniya v miokarde [Effect of intermittent hypobaric hypoxia on HIF-1a expression and morphofunctional changes in the myocardium]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2017; 2: 126–135. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6227 (in Russian).
10. Sagidova S.A., Balykin M.V., Morozova E.S. Gazovyy sostav krovi i morfo-funktsional'nye izmeneniya v serdtse pri vozdeystvii gipobaricheskoy gipoksii [Blood gas composition and morphological and functional cardiac changes under hypobaric hypoxia]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009; 16 (2): 215–117 (in Russian).

11. Sagidova S.A., Balykin M.V. Vliyanie gipoksicheskoy nagruzki na izmeneniya mikrotsirkulyatornogo rusla v razlichnykh otdelakh serdtsa krysa [Influence of hypoxic load on changes in the microcirculatory bed in various parts of the rat heart]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2012; 1: 82–88 (in Russian).
12. Kolesnik Yu.M., Isachenko M.I., Mel'nikova O.V. Osobennosti sistemy oksida azota v miokarde levogo zheludochka krysa s eksperimental'noy preryvistoy gipoksiey razlichnoy prodolzhitel'nosti [Features of the nitric oxide system in the left ventricle myocardium in rats with experimental intermittent hypoxia of various duration]. *Pathologia*. 2019; 16 (3): 308–314. DOI: 10.14739/2310-1237.2019.3.188783 (in Russian).
13. Manukhina E.B., Belkina L.M., Terekhina O.L., Abramochkin D.V., Smirnova E.A., Budanova O.P., Mallet R.T., Downey H.F. Normobaric, intermittent hypoxia conditioning is cardio- and vasoprotective in rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2013; 238 (12): 1413–1420. DOI: 10.1177/1535370213508718. PMID: 24189016.
14. Menzorov M.V., Shutov A.M., Pupyreva E.D., Larionova N.V., Balykin M.V. Dlitel'nost' intervala, dispersiya intervala QT u sportsmenov vysokoy kvalifikatsii pri vozdeystvii preryvistoy normobaricheskoy gipoksii [Interval duration and QT interval dispersion in highly qualified athletes exposed to intermittent normobaric hypoxia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2013; 4: 105–111 (in Russian).
15. Zamenina E.V., Panteleeva N.I., Roshchevskaya I.M. Elektricheskoe pole serdtsa cheloveka v period repolyarizatsii zheludochkov pri ostroy normobaricheskoy gipoksii do i posle kursa interval'noy gipoksicheskoy trenirovki [The electrical activity of the human heart during ventricular repolarization under acute normobaric hypoxia before and after interval hypoxic training]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya*. 2019; 48: 115–134. DOI: 10.17223/19988591/48/6 (in Russian).
16. Bocharov M.I., Shilov A.S. Organizatsiya bioelektricheskikh protsessov serdtsa pri raznoy stepeni ostroy normobaricheskoy gipoksii u zdorovykh lyudey [Bioelectric heart processes in healthy men at different levels of acute normobaric hypoxia]. *Ekologiya cheloveka*. 2020; 12: 28–36. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-12-28-36 (in Russian).
17. Koychubekov B.K., Sorokina M.A., Mkhitaryan K.E. Opredelenie razmera vyboriki pri planirovanii nauchnogo issledovaniya [Determining the sample size when planning a research]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014; 4: 71–74 (in Russian).
18. Giles D., Kelly J., Draper N. Alterations in autonomic cardiac modulation in response to normobaric hypoxia. *European Journal of Sport Science*. 2016; 16 (8): 1023–1031. DOI: 10.1080/17461391.2016.1207708.
19. Nakada Y., Sadek H.A. Experimental Hypoxia as a Model for Cardiac Regeneration in Mice. *Methods Mol Biol*. 2021; 2158: 337–344. DOI: 10.1007/978-1-0716-0668-1\_25.
20. Uryumtsev D.Y., Gulyaeva V.V., Zinchenko M.I., Baranov V.I., Melnikov V.N., Balioz N.V., Krivoshekov S.G. Effect of acute hypoxia on cardiorespiratory coherence in male runners. *Front Physiol*. 2020; 11: 630. DOI: 10.3389/fphys.2020.00630.

*Received March 29, 2023; accepted July 04, 2023.*

### Information about the authors

**Bocharov Mikhail Ivanovich**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Senior Researcher, Department of Comparative Cardiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Kommunisticheskaya St., 24; e-mail: bocha48@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6918-5523>.

**Shilov Aleksandr Sergeevich**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Department of Comparative Cardiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Kommunisticheskaya St., 24; e-mail: shelove@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0520-581X>.

### For citation

Bocharov M.I., Shilov A.S. Kardiograficheskie izmeneniya pri ostroy gipoksii posle interval'nykh gipoksicheskikh trenirovok cheloveka [Cardiographic changes in acute hypoxia after intermittent hypoxic training in humans]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 3: 131–142. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-131-142 (in Russian).

УДК 616.831.31-005.4-092.913:618.33  
DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-143-150

## ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПУЛА АМИНОКИСЛОТ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

Е.И. Бонь<sup>1</sup>, Н.Е. Максимович<sup>1</sup>, Е.М. Дорошенко<sup>1</sup>, В.Ю. Смирнов<sup>1</sup>,  
Ю.Е. Разводовский<sup>2</sup>, М.А. Носович<sup>1</sup>, К.А. Храповицкая<sup>1</sup>

<sup>1</sup> УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
г. Гродно, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие  
«Институт биохимии биологически активных соединений  
Национальной академии наук Беларуси», г. Гродно, Республика Беларусь

*Аминокислоты и их дериваты участвуют в синаптической передаче в качестве нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, а некоторые аминокислоты участвуют в образовании медиаторов нервной системы. Поэтому изучение состояния пула аминокислот при субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ) имеет большое значение.*

*Цель. Оценить характер изменения пула аминокислот и их участие в оксидативных процессах у крыс с СИГМ.*

*Материалы и методы. Эксперименты проведены на 16 самцах беспородных белых крыс массой 260±20 г с соблюдением требований Директивы Европейского парламента и Совета Европы № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей.*

*Результаты. При моделировании частичной ишемии головного мозга путем односторонней перевязки общей сонной артерии (ОСА) спустя 1 ч выраженные морфологические изменения на микроскопическом и ультраструктурном уровне отсутствовали. Также не наблюдалось выраженных изменений показателей дыхания митохондриальной фракции, (отмечалось лишь незначительное снижение содержания АТФ-синтазы), что отражает сохранность ферментативных комплексов цепи переноса электронов при данной модели ишемии, и изменений показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса гомогенатов головного мозга.*

*По сравнению с показателями группы контроля у крыс с СИГМ в теменной доле происходило уменьшение содержания серосодержащих аминокислот: метионина на 12 % ( $p < 0,05$ ) и цистеата на 28 % ( $p < 0,05$ ). По-видимому, это было результатом активации окислительного стресса. В свою очередь снижение уровня цистеата препятствует синтезу таурина, однако уровень последнего не уменьшался, возможно, из-за его продолжительного периода полужизни в мозге.*

*Выводы. У крыс с СИГМ при 1-часовой продолжительности ишемического периода имела тенденция к увеличению содержания тормозного нейромедиатора глицина в обоих изучаемых отделах, в то время как уровень аминокислот со свойствами возбуждающих нейромедиаторов имел тенденцию к снижению.*

**Ключевые слова:** аминокислота, нейроны, ишемия, теменная доля, гиппокамп.

**Введение.** Аминокислоты играют важную роль в метаболизме и функционировании головного мозга. Это объясняется не только их исключительной ролью источников синтеза большого числа биологически важных соединений (белки, медиаторы, липиды, биологически активные амины). Аминокислоты и их дериваты участвуют в синаптической передаче в качестве нейротрансмиттеров и нейромодуляторов (глутамат, аспартат, глицин,

ГАМК, таурин), а некоторые аминокислоты участвуют в образовании медиаторов нервной системы: метионин – ацетилхолина, ДОФА, дофамина; тирозин – катехоламинов; серин и цистеин – таурина; триптофан – серотонина; L-аргинин – NO; глутаминовая кислота – глутамата [1–3].

Таким образом, представляет интерес изучение состояния пула аминокислот при субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ).

**Цель исследования.** Оценить изменения пула аминокислот у крыс с субтотальной ишемией головного мозга.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на 16 самцах беспородных белых крыс массой  $260 \pm 20$  г с соблюдением требований Директивы Европейского парламента и Совета Европы № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей.

Субтотальную ишемию головного мозга моделировали в условиях внутривенного тиопенталового наркоза ( $40\text{--}50$  мг/кг) путем одномоментной перевязки обеих общих сонных артерий (ОСА). Забор материала осуществляли спустя 1 ч после декапитации.

Контрольную группу составили ложнопериоперированные крысы аналогичных пола и веса.

После извлечения головного мозга осуществляли забор фрагмента теменной коры и гиппокампа с его последующим замораживанием в жидком азоте.

Подготовка пробы для исследования включала гомогенизацию в 10-кратном объеме 0,2М хлорной кислоты, центрифугирование в течение 15 мин при 13 000 g при  $4^\circ\text{C}$  с последующим отбором супернатанта. Анализ аминокислот проводили методом обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере на хроматографе Agilent 1100.

Для предотвращения систематической ошибки измерений образцы головного мозга от сравниваемых 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 и UQ – значения соответственно нижнего и верхнего квартилей. Различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$

(непараметрический тест Геймса – Хоувелла) [4–6].

**Результаты и обсуждение.** Ранее проведенными морфологическими исследованиями у крыс в динамике субтотальной церебральной ишемии выявлено уменьшение размеров перикарионов нейронов, усугубление их вытянутости, уменьшение количества нормохромных и гиперхромных нейронов и увеличение доли гиперхромных сморщенных нейронов и клеток с перичеллюлярным отеком [7]. На ультраструктурном уровне при СИГМ происходило набухание митохондрий с уменьшением количества и длины их крист, отмечались вакуолизация гранулярной эндоплазматической сети и преобладание свободных рибосом над связанными. Данные морфологические изменения являлись следствием выраженных нарушений энергетического обмена, особенно при использовании в качестве субстрата сукцината в исследованиях *in vitro*, указывая на наиболее тяжелое повреждение сукцинатдегидрогеназного комплекса цепи переноса электронов и сопровождаясь уменьшением содержания АТФ-синтазы – фермента, осуществляющего реакцию образования АТФ из АДФ [8–10]. Нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса у крыс с СИГМ: уменьшение общих SH-групп белков и глутатиона, концентрации восстановленного глутатиона и увеличение содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, – отражали высокую активность окислительного стресса [11]. При моделировании частичной ишемии головного мозга путем односторонней перевязки ОСА спустя 1 ч выраженные морфологические изменения на микроскопическом и ультраструктурном уровне отсутствовали. Также не наблюдалось выраженных изменений показателей дыхания митохондриальной фракции (отмечалось лишь незначительное снижение содержания АТФ-синтазы), что отражает относительную сохранность ферментативных комплексов цепи переноса электронов при данной модели ишемии, и изменений показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса гомогенатов головного мозга [12].

Изменения пула аминокислот у крыс с СИГМ носили следующий характер.

По сравнению с показателями группы контроля у крыс с СИГМ при 1-часовой продолжительности ишемического периода в теменной доле происходило уменьшение содержания серосодержащих аминокислот: метионина на 12 % ( $p < 0,05$ ) и цистеата на 28 % ( $p < 0,05$ ), что, по-видимому, являлось результатом активации окислительного стресса. В свою очередь снижение уровня цистеата препятствует синтезу таурина – аминокислоты с медиаторными и антиоксидантными свойствами, однако уровень последнего не уменьшался, возможно,

из-за его продолжительного периода полужизни в мозге.

Падение уровня цистеата в теменной доле при СИГМ не приводило к значимым сдвигам уровней гипотаурина и таурина, что наряду со снижением уровня метионина может являться отражением снижения потока серосодержащих аминокислот по цистеин-диоксигеназному пути.

Выявленные изменения концентрации серосодержащих аминокислот (уменьшение уровней цистеата и метионина) при СИГМ являются отражением высокой активности оксидативных процессов (табл. 1) [13, 14].

Таблица 1  
Table 1

**Показатели пула аминокислот больших полушарий головного мозга крыс с однократной СИГМ, Me (LQ; UQ)**

**Amino acid pool of cerebral hemispheres in rats with 1-hour subtotal cerebral ischemia (SCI), Me (LQ/UQ)**

Теменная доля Parietal lobe		Гиппокамп Hippocampus		
Аминокислоты Amino acids	Группы животных Groups		Группы животных Groups	
	Контроль Control	СИГМ 1-hour SCI	Контроль Control	СИГМ 1-hour SCI
<b>Эндогенный антагонист NMDA-рецепторов Endogenous NMDA receptor antagonist</b>				
$\alpha$ -аминоадипат $\alpha$ -aminoadipate	21,5 (20,2; 24)	14,6 (11,2; 19,8)*	13 (11,5; 14,1)	5,08 (4,63; 6,51)*
<b>Серосодержащие Sulfur-containing amino acids</b>				
Цистеат Cysteate	1,66 (0,767; 2,16)	1,2 (0,657; 1,59)*	1,03 (0,278; 1,69)	2,19 (1,73; 2,72)
Метионин Methionine	16,7 (15,6; 20,3)	14,8 (13,7; 15,4)*	19,3 (17,9; 23,4)	15,9 (15; 16,5)
<b>Гликогенные Glucogenic amino acid</b>				
Метионин Methionine	16,7 (15,6; 20,3)	14,8 (13,7; 15,4)*	19,3 (17,9; 23,4)	15,9 (15; 16,5)
Аргинин Arginine	32,1 (30,5; 33,5)	44,7 (36; 51,4)*	27,8 (21,2; 32,4)	43,4 (32,1; 48,6)
<b>Незаменимые Key amino acids</b>				
Метионин Methionine	16,7 (15,6; 20,3)	14,8 (13,7; 15,4)*	19,3 (17,9; 23,4)	15,9 (15; 16,5)

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля.

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

Наряду с этим у крыс с СИГМ отмечалось увеличение уровня субстрата NO-синтазы L-аргинина в теменной доле на 28 % ( $p < 0,05$ ), а в гиппокампе – на 35 % ( $p > 0,05$ ). Рост уровня L-аргинина при СИГМ может быть связан с низкой активностью реакций его утилизации из-за дефицита кислорода, среди которых существенную роль играет образование монооксида азота (NO).

При одночасовой субтотальной церебральной ишемии наблюдалась тенденция к увеличению содержания тормозного нейромедиатора глицина в обоих изучаемых отделах, в то время как уровень аминокислот со свойствами возбуждающих нейромедиаторов (аспартата и глутамата), напротив, имел тенденцию к снижению.

При СИГМ в теменной доле отмечалась тенденция к снижению уровня одной из ароматических аминокислот – триптофана (источник серотонина), тогда как изменения содержания остальных ароматических аминокислот (тирозин, фенилаланин) как в теменной доле, так и в гиппокампе не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Это может являться результатом повышенного синтеза серотонина либо снижения транспорта триптофана в головной мозг. В связи с этим можно предполагать нарушения образования катехоламинов при СИГМ.

В группе аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) имелась тенденция к снижению валина на 21 % в теменной доле ( $p > 0,05$ ) и на 30 % в гиппокампе ( $p > 0,05$ ). Отсутствие выраженного снижения концентрации аминокислот группы АРУЦ при СИГМ согласуется со значительным снижением энергетических процессов [15–17].

Как результат отсутствия изменений уровней АРУЦ и ароматических аминокислот коэффициент отношения суммы уровней АРУЦ к сумме уровней ароматических аминокислот при СИГМ в теменной доле не изменялся ( $p > 0,05$ ), в отличие от гиппокампа, где

отмечалась тенденция к его снижению от 1,6 до 1,2 ( $p > 0,05$ ).

В группе незаменимых аминокислот имелась тенденция к снижению валина – на 21 % в теменной доле ( $p > 0,05$ ) и на 30 % в гиппокампе ( $p > 0,05$ ), лейцина – на 17 % в гиппокампе ( $p > 0,05$ ), метионина – на 11 % в теменной доле ( $p > 0,05$ ) и на 18 % в гиппокампе ( $p > 0,05$ ), лизина – на 30 % в теменной доле ( $p > 0,05$ ) и на 41 % в гиппокампе ( $p > 0,05$ ), триптофана – на 22 % в теменной доле ( $p > 0,05$ ) и на 24 % в гиппокампе ( $p > 0,05$ ).

При этом показатель соотношения заменимых и незаменимых аминокислот при СИГМ возрос от 10,0 до 13,1 ( $p > 0,05$ ) в теменной доле и от 8,4 до 11,9 ( $p > 0,05$ ) в гиппокампе, что может являться следствием нарушения утилизации заменимых аминокислот в реакциях синтеза белка наряду с повышенной утилизацией незаменимых аминокислот.

**Заключение.** Исследование показало, что для одночасовой СИГМ характерны следующие изменения пула аминокислот: уменьшение концентрации серосодержащих аминокислот (метионина и цистеата) как отражение высокой активности окислительного стресса при СИГМ; повышение содержания L-аргинина, тенденция к увеличению уровня тормозного нейромедиатора глицина, снижение концентрации аспартата и глутамата – аминокислот со свойствами возбуждающих нейромедиаторов, а также триптофана, валина и лейцина. При этом не наблюдалось роста уровня глутамата и снижения уровней АРУЦ.

Изменения в теменной доле и гиппокампе при СИГМ носили аналогичный характер, за исключением отсутствия падения уровней цистеата и триптофана в гиппокампе, что является отражением нарушения метаболического пути образования серотонина из триптофана в гиппокампе и более высокой чувствительности теменной доли к дефициту кислорода по сравнению с гиппокампом.

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

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Максимович Н.Е., Бонь Е.И.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Бонь Е.И., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю., Разводовский Ю.Е.

Статистическая обработка данных: Смирнов В.Ю.

Анализ и интерпретация данных: Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Дорошенко Е.М.

Написание и редактирование текста: Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Носович М.А., Храповицкая К.А.

**Литература**

1. Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Дорошенко Е.М., Максимович Н.Е., Переверзев В.А. Содержание аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при его частичной ишемии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019; 18 (1): 5–9.
2. Erecinska M., Nelson D., Wilson D.F., Silver I.A. Neurotransmitter amino acids in the CNS. I. Regional changes in amino acid levels in rat brain during ischemia and reperfusion. Brain Res. 1984; 304 (1): 9–22.
3. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants. Free Radic. Biol. Med. 2000; 28: 1526–1531.
4. 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.
5. Slivka A.P., Murphy E.J. High-dose methylprednisolone treatment in experimental focal cerebral ischemia. Exp Neurol. 2001; 167: 166–172.
6. Rey A.I., de-Cara A., Calvo L., Puig P., Hechavarría T. Changes in Plasma Fatty Acids, Free Amino Acids, Antioxidant Defense, and Physiological Stress by Oleuropein Supplementation in Pigs Prior to Slaughter. Antioxidants (Basel). 2020; 9 (1): 45–52.
7. Бутин А.А. Закономерности изменений сосудисто-капиллярной сети коры большого мозга в ответ на острую церебральную ишемию. Омский научный вестник. 2004; 26: 46–57.
8. Bon E.I., Maksimovich N.E., Karnyushko S.M., Zimatkin S.M., Lychkovskaya M.A. Disorders of Energy Metabolism in Neurons of the Cerebral Cortex During Cerebral Ischemia. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. 2021; 40: 31932–31937.
9. Bon E.I., Maksimovich N.E., Dremza I.K., Lychkovskaya M.A. Experimental Cerebral Ischemia Causes Disturbances in Mitochondrial Respiration of Neurons. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. 2021; 40: 32387–32392.
10. Shimizu H., Graham S.H., Chang L.-H., Mintorovitch J., James T.L., Faden A.I., Weinstein P.R. Relationship between extracellular neurotransmitter amino acids and energy metabolism during cerebral ischemia in rats monitored by microdialysis and in vivo magnetic resonance spectroscopy. Brain Research. 1993; 605: 33–42.
11. Bon E.I., Maksimovich N.E., Dremza I.K., Kokhan N.V., Burak I.N. Severity of Oxidative Stress in Stepwise Cerebral Ischemia. Advance In Medical and Clinical Research. 2022; 2: 1–3.
12. Stevens J.L., Feelisch M., Martin D.S. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy. Anesth Analg. 2019; 129 (6): 1749–1760.
13. Ramon Rodrigo, Rodrigo Fernandez-Gajardo, Rodrigo Gutiérrez, Jose Manuel Matamala, Rodrigo Carrasco, Andres Miranda-Merchak, Walter Feuerhake. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013; 12 (5): 698–714.
14. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Дремза И.К., Носович М.А., Храповицкая К.А. Характеристика нарушений прооксидантно-оксидантного баланса у крыс с ишемией головного мозга. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 3: 97–106.
15. Bon E.I., Maksimovich N.E., Karnyushko S.M., Zimatkin S.M., Lychkovskaya M.A. Disorders of Energy Metabolism in Neurons of the Cerebral Cortex During Cerebral Ischemia. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. 2021; 40: 31932–31937.
16. Taysi S. Oxidative / Nitrosative Stress and Preeclampsia. Mini Rev Med Chem. 2019; 19 (3): 178–193.
17. Robles-Murguía M., Rao D., Finkelstein D., Xu B., Fan Y., Demontis F. Muscle-derived Dpp regulates feeding initiation via endocrine modulation of brain dopamine biosynthesis. Genes Dev. 2020; 34 (1-2): 37–52.

Поступила в редакцию 11.04.2023; принята 31.05.2023.

**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, заведующий 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>.

**Дорошенко Евгений Михайлович** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: dgi03@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9939-8749>.

**Смирнов Виталий Юрьевич** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: vit\_sm@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

**Разводовский Юрий Евгеньевич** – кандидат биологических наук, заведующий отделом медико-биологических проблем алкоголизма, республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». 230005, Республика Беларусь, г. Гродно, бул. Ленинского Комсомола, 50; e-mail: razvodovsky@tut.by, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7185-380X>.

**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., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю., Разводовский Ю.Е., Носович М.А., Храповицкая К.А.* Характеристика изменений пула аминокислот больших полушарий головного мозга крыс с субтотальной церебральной ишемией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 3: 143–150. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-143-150.

**CHANGES IN AMINO ACID POOL OF CEREBRAL HEMISPHERES IN RATS WITH SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA**

**E.I. Bon<sup>1</sup>, N.Ye. Maksimovich<sup>1</sup>, E.M. Doroshenko<sup>1</sup>, V.Yu. Smirnov<sup>1</sup>, Yu.E. Razvodovskiy<sup>2</sup>, M.A. Nosovich<sup>1</sup>, K.A. Khrapovitskaya<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus;

<sup>2</sup> Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

*Amino acids and their derivatives are involved in synaptic transmission as neurotransmitters and neuromodulators. However, some amino acids are involved in the formation of neuromediators. Therefore, the study of amino acid pool in subtotal cerebral ischemia (SCI) is of great importance.*

*The aim of the study is to evaluate the changes in amino acid pool and the role of amino acids in oxidative processes in rats with SCI.*

*Materials and Methods. The experiments were carried out on 16 male outbred white rats (260±20 g) according to Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010.*

*Results.* When modeling 1-hour partial cerebral ischemia (PCI) by unilateral ligation of the common carotid artery (CCA), no pronounced morphological changes at the microscopic and ultrastructural levels were observed. Also, there were no pronounced changes in the respiratory parameters of the mitochondrial fraction (only a slight decrease in ATP-synthase was noticed). It reflects the safety of the enzymatic complexes of the electron transport chain in the ischemic model, and changes in prooxidant-antioxidant balance of brain homogenates.

*There was a decrease in sulfur-containing amino acids: methionine by 12 % ( $p < 0.05$ ) and cysteate by 28 % ( $p < 0.05$ ) in the parietal lobe of rats with SCI when compared with the control. Apparently, it was the result of the activation of oxidative stress. In turn, a decrease in cysteate prevents taurine synthesis. However, taurine level did not decrease, possibly due to its long half-life in the brain.*

*Conclusion.* In rats with SCI, with 1-hour ischemia, there was a tendency to glycine increase in both studied lobes, whereas excitatory amino acids tended to decrease.

**Key words:** amino acid, neurons, ischemia, parietal lobe, hippocampus.

### Author contributions

Research concept and design: Maksimovich N.Ye., Bon' E.I.

Literature search, participation in the research study, data processing: Bon' E.I., Doroshenko E.M., Smirnov V.Yu., Razvodovskiy Yu.E.

Statistical data processing: Smirnov V.Yu.

Data analysis and interpretation: Maksimovich N.Ye., Bon' E.I., Doroshenko E.M.

Text writing and editing: Bon' E.I., Maksimovich N.Ye., Nosovich M.A., Khrapovitskaya K.A.

### References

1. Razvodovskiy Yu.E., Smirnov V.Yu., Doroshenko E.M., Maksimovich N.E., Pereverzev V.A. Soderzhanie aminokislot i ikh proizvodnykh v kore golovnogo mozga krysi pri ego chastichnoy ishemii [Pool of free amino acids in brain cortex after partial ischemia]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2019; 18 (1): 5–9 (in Russian).
2. Erecinska M., Nelson D., Wilson D.F., Silver I.A. Neurotransmitter amino acids in the CNS. I. Regional changes in amino acid levels in rat brain during ischemia and reperfusion. *Brain Res*. 1984; 304 (1): 9–22.
3. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants. *Free Radic. Biol. Med*. 2000; 28: 1526–1531.
4. 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.
5. Slivka A.P., Murphy E.J. High-dose methylprednisolone treatment in experimental focal cerebral ischemia. *Exp Neurol*. 2001; 167: 166–172.
6. Rey A.I., de-Cara A., Calvo L., Puig P., Hechavarría T. Changes in Plasma Fatty Acids, Free Amino Acids, Antioxidant Defense, and Physiological Stress by Oleuropein Supplementation in Pigs Prior to Slaughter. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (1): 45–52.
7. Butin A.A. Zakonomernosti izmeneniy sosudisto-kapillyarnoy seti kory bol'shogo mozga v otvet na ostruyu tsebral'nuyu ishemiyu [Patterns of changes in the vascular-capillary network of cerebral cortex in response to acute cerebral ischemia]. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2004; 26: 46–57 (in Russian).
8. Bon E.I., Maksimovich N.E., Karnyushko S.M., Zimatkin S.M., Lychkovskaya M.A. Disorders of Energy Metabolism in Neurons of the Cerebral Cortex During Cerebral Ischemia. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2021; 40: 31932–31937.
9. Bon E.I., Maksimovich N.E., Dremza I.K., Lychkovskaya M.A. Experimental Cerebral Ischemia Causes Disturbances in Mitochondrial Respiration of Neurons. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2021; 40: 32387–32392.
10. Shimizu H., Graham S.H., Chang L.-H., Mintorovitch J., James T.L., Faden A.I., Weinstein P.R. Relationship between extracellular neurotransmitter amino acids and energy metabolism during cerebral ischemia in rats monitored by microdialysis and in vivo magnetic resonance spectroscopy. *Brain Research*. 1993; 605: 33–42.
11. Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Dremza I.K., Kokhan N.V., Burak I.N. Severity of Oxidative Stress in Stepwise Cerebral Ischemia. *Advance In Medical and Clinical Research*. 2022; 2: 1–3.
12. Stevens J.L., Feelisch M., Martin D.S. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy. *Anesth Analg*. 2019; 129 (6): 1749–1760.

13. Ramon Rodrigo, Rodrigo Fernandez-Gajardo, Rodrigo Gutiérrez, Jose Manuel Matamala, Rodrigo Carrasco, Andres Miranda-Merchak, Walter Feuerhake. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013; 12 (5): 698–714.
14. Bon' E.I., Maksimovich N.E., Dremza I.K., Nosovich M.A., Khrapovitskaya K.A. Kharakteristika narusheniy prooksidantno-oksidentnogo balansa u krys s ishemiey golovnogo mozga [Disturbance of prooxidant-antioxidant balance in rats with cerebral ischemia]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 3: 97–106 (in Russian).
15. Bon E.I., Maksimovich N.E., Karnyushko S.M., Zimatkin S.M., Lychkovskaya M.A. Disorders of Energy Metabolism in Neurons of the Cerebral Cortex During Cerebral Ischemia. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2021; 40: 31932–319373.
16. Taysi S. Oxidative / Nitrosative Stress and Preeclampsia. *Mini Rev Med Chem*. 2019; 19 (3): 178–193.
17. Robles-Murguia M., Rao D., Finkelstein D., Xu B., Fan Y., Demontis F. Muscle-derived Dpp regulates feeding initiation via endocrine modulation of brain dopamine biosynthesis. *Genes Dev*. 2020; 34 (1-2): 37–52.

Received April 11, 2023; accepted May 31, 2023.

#### Information about the authors

**Bon' Elizaveta Igorevna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, the 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 Yevgen'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>.

**Doroshenko Evgeniy Mikhaylovich**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biological Chemistry, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: dgi03@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9939-8749>.

**Smirnov Vitaliy Yur'evich**, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher Research Laboratory, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: vit\_sm@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

**Razvodovskiy Yuriy Evgen'evich**, Candidate of Sciences (Biology), Head of the Department of Medical and Biological Problems of Alcohol Abuse, Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, National Academy of Sciences of Belarus. 230005, Republic of Belarus, Grodno, Leninskogo Komsomola Blvd., 50; e-mail: razvodovsky@tut.by, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7185-380X>.

**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., Doroshenko E.M., Smirnov V.Yu., Razvodovskiy Yu.E., Nosovich M.A., Khrapovitskaya K.A. Kharakteristika izmeneniy pula aminokislot bol'shikh polushariy golovnogo mozga krys s subtotal'noy tserebral'noy ishemiey [Changes in amino acid pool of cerebral hemispheres in rats with subtotal cerebral ischemia]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 3: 143–150. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-143-150 (in Russian).

УДК 616-091.8

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-151-166

## ВЛИЯНИЕ СОВМЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ГЕПАТОЦИТОВ САМЦОВ И САМОК КРЫС «ВИСТАР»

Д.А. Арешидзе, Л.М. Михалёва, Л.В. Кактурский,  
М.В. Кондашевская, М.А. Козлова, В.П. Черников

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского»,  
г. Москва, Россия

*Световое загрязнение, вызывающее дефицит мелатонина и нарушение циркадианной ритмичности, ассоциировано с развитием ряда патологий печени. Рассогласование суточной ритмики приводит к повышению восприимчивости печени к вызываемым алкоголем повреждениям, усилению тяжести алкогольной болезни.*

*Целью исследования было изучение сочетанного действия постоянного освещения и хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) на ультраструктуру гепатоцитов крыс обоих полов.*

*Материалы и методы. Исследование проведено на 120 самцах и 80 самках крыс аутбредного стока «Вистар» в возрасте 6 мес. Длительность эксперимента составляла 3 нед. Визуально оценивали различия в морфологической картине ультраструктур гепатоцитов, количественно определяли процент гепатоцитов, содержащих липидные вакуоли.*

*Результаты. Постоянное освещение и хроническая алкогольная интоксикация вызывали формирование состояния аллостаза. В клетках печени крыс обоих полов были выявлены отек гепатоцитов, набухание митохондрий, сморщивание ядра, развитие жировой дистрофии, гибель гепатоцитов. Половые различия заключались в меньшей выраженности указанных патологических изменений у самок. В сочетании с отсутствием у крыс женского пола разрастания коллагеновых прослоек в тканях печени перечисленные данные свидетельствуют о том, что в печени самок, в отличие от печени самцов, сочетанное воздействие постоянного освещения и ХАИ не приводит к развитию изменений воспалительного характера и нарушению архитектоники. С учетом ранее охарактеризованной нами морфологической картины печени крыс обоих полов и ряда биохимических параметров, описывающих ее функциональное состояние, полученные данные о межполовых различиях в ультраструктурных характеристиках гепатоцитов крыс, подверженных воздействию ХАИ и постоянного освещения, позволяют нам высказать утверждение о более успешном протекании адаптации гепатоцитов к стрессорным условиям у самок крыс, нежели у самцов.*

**Ключевые слова:** реакция гепатоцитов самок и самцов крыс «Вистар» на сочетанное действие постоянного освещения и потребление алкоголя, мелатонин, электронная микроскопия.

**Введение.** Жизнедеятельность организмов, функционирование органов и систем, обмен веществ, передача энергии и информации в живых системах подчиняются закону биологической структурно-временной интеграции. К настоящему времени в организме млекопитающих охарактеризовано более 500 различных функций и процессов, протекающих в зависимости от циркадианных (околосуточных) ритмов [1].

Циркадианные ритмы (ЦР) – сформировавшиеся в ходе эволюции и генетически обусловленные колебания интенсивности протекания биологических функций и процессов в организме с периодом  $24 \pm 4$  ч. У живых организмов ЦР с различными амплитудно-фазовыми характеристиками строго согласованы между собой и с факторами внешней и внутренней среды, благодаря чему достигается поддержание функционирования систем организма на оптимальном уровне [2, 3].

К наиболее значимым факторам дезорганизации биоритмов в современном мире относятся различные нарушения светового режима, в частности световое загрязнение – воздействие света в ночное время [4]. Световое загрязнение, вызывающее десинхроноз, у человека обусловлено рядом социальных причин: продолжительным взаимодействием с цифровой техникой, сверхурочной и сменной работой, трансмеридианными перелетами (jetlag) и т.д. [5]. Согласно принятой большинством хронобиологов гипотезе циркадианной деструкции воздействие света в ночные часы является стрессорным фактором, который нарушает эндогенный циркадианнный ритм и препятствует нормальной синхронизации эндогенных ритмов с ритмами смены света и темноты, а также препятствует синтезу эпифизарного мелатонина как у человека, так и у животных [6].

Мелатонин – физиологически активное вещество, основной гормон эпифиза, один из основных модуляторов циркадианного ритма у млекопитающих, в т.ч. человека, синхронизирующий эндогенные циркадианнные ритмы организма, его физиологию и поведение с окружающей средой. Вопреки устоявшемуся мнению данный гормон не является только лишь модератором цикла «сон – бодрствование»: системный гормональный ответ, в котором принимает участие мелатонин, состоит в координации и синхронизации нейроиммунофизиологических процессов и поведенческой адаптации к геофизическому дню и переменам в окружающей среде. С помощью суточных циклов синтеза мелатонина в организме согласовываются адаптационные физиологические процессы в темное время суток (в случае как сна, так и бодрствования, в зависимости от видовых паттернов суточной активности) и создаются предпосылки для процессов адаптации, протекающих в дневное время, когда выработка гормона супрессируется воздействием света [7].

Снижение содержания мелатонина вызывает множество структурно-функциональных отклонений, провоцирует ускоренное старение, является одной из причин развития забо-

леваний органов желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и др. [8, 9].

Установлено, что световое загрязнение, вызывающее дефицит мелатонина и нарушение циркадианной ритмичности, ассоциировано с развитием ряда патологий печени, включая неалкогольную жировую болезнь, злокачественные новообразования, билиарный цирроз и др. [10, 11].

Помимо непосредственного деструктивного влияния светового загрязнения на морфофункциональное состояние печени, немалое значение имеет также тот факт, что люди, вынужденные постоянно пребывать в агрессивных условиях неблагоприятного светового режима (например, при работе в ночное время), часто демонстрируют повышенную склонность к употреблению кофе, алкоголя или алкоголесодержащих энергетических напитков [12, 13]. Как известно, злоупотребление алкоголем составляет одну из наиболее важных медико-социальных проблем как в нашей стране, так и в современном мире в целом [14].

Алкоголь, являясь высокоактивным стрессором, оказывает прямое и опосредованное деструктивное влияние как на структуру суточных ритмов организма в целом, так и на ЦР отдельных органов, в частности печени, что может проявиться как на уровне часовых генов, так и на иерархически более высоких уровнях системы регуляции циркадианной ритмичности организма млекопитающих [15].

В частности, у людей, страдающих алкоголизмом, выявлено нарушение нормальной экспрессии основных часовых генов *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Per2*, *Cry1* и *Cry2*, приводящее к нарастающей десинхронизации гомеостатических процессов в организме [16, 17], что принято связывать с обусловленным алкоголем окислительным стрессом.

Исследования метаболизма мелатонина у больных алкоголизмом показали, что у пациентов с алкогольной зависимостью отмечается резкое снижение концентрации этого гормона в сыворотке крови в ночное время суток. Также сообщается об инверсии циркадианного ритма продукции мелатонина у больных алкоголиз-

мом как в период алкоголизации, так и в первые дни отмены этанола. Показано, что хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) истощает тканевые ресурсы эпифиза и приводит к тяжелым нарушениям его функций, что в свою очередь способствует возникновению более тяжелых форм алкоголизма [18].

Рассогласование ЦР в свою очередь приводит к повышению восприимчивости органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени к вызываемым алкоголем повреждениям, усилению тяжести алкогольной болезни. Таким образом, совместное действие светового загрязнения и алкоголизации создает порочный круг взаимоусугубляющих нарушений функционирования печени [19].

К настоящему времени хорошо известно, что циркадианной ритмичности практически всех физиологических процессов присущи половые различия [20, 21]. Гендерные особенности циркадной ритмичности описаны как для людей, так и для животных, являющихся моделью для исследования суточных ритмов. Необходимо отметить, что исследования, проведенные на лабораторных грызунах, могут быть экстраполированы на человека [22]. Кроме того, сочетанное воздействие светового загрязнения и алкоголя не означает простого сложения влияния этих стрессорных факторов, но может носить гораздо более интенсивный патогенный характер. Однако при этом, несмотря на высокую социальную значимость проблемы, вопрос о гендерных различиях морфофункционального состояния печени при действии этих факторов остается малоизученным.

**Цель исследования.** Изучение сочетанного действия постоянного освещения и ХАИ на ультраструктуру гепатоцитов крыс обоих полов.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на 120 самцах и 80 самках крыс аутбредного стока «Вистар» в возрасте 6 мес. и с массой тела  $350 \pm 15$  г. Животные были получены из питомника ФГБУН НЦБМТ ФМБА России «Столбовая». Все крысы содержались в пластиковых клетках по 10 особей. Первоначально животных содержали при естественном освещении, температуре 20–22 °С и относительной

влажности воздуха 60–70 %. Крысы имели свободный доступ к питьевой воде и стандартному брикетированному корму ПК-120-1 (ООО «Лабораторснаб», сертификат соответствия № РОССТУ.п081.В00113, ГОСТ Р50258–92). Все экспериментальные процедуры проводились в соответствии с Директивой Европейского парламента 2010/63/ЕС «О защите животных, используемых в экспериментальных целях» (от 22.09.2010). На проведение исследования получено разрешение биоэтического комитета ФГБНУ НИИМЧ им. А.П. Авцына (протокол № 34 (10) от 14.03.2022).

Крысы были случайным образом разделены на 4 равные группы.

I группа – самцы (контроль,  $n=60$ ), содержащиеся при фиксированном световом режиме (свет/темнота – 10/14 ч с включением света в 8:00 и выключением в 18:00).

II группа – самки (контроль,  $n=40$ ), также содержащиеся при фиксированном световом режиме (свет/темнота – 10/14 ч с включением света в 8:00 и выключением в 18:00).

III группа – самцы ( $n=60$ ), содержащиеся при постоянном освещении и получавшие в качестве питья 15 % раствор этанола *ad libitum* вместо воды, т.е. подвергавшиеся хронической алкогольной интоксикации (свет + ХАИ).

IV группа – самки ( $n=40$ ), также содержащиеся при постоянном освещении и получавшие в качестве питья 15 % раствор этанола *ad libitum* (свет + ХАИ).

Отбор самок крыс в экспериментальные группы осуществлялся после определения фазы эстрального цикла по кольпоцитограмме, чтобы в эксперимент вошли животные в фазе диэструса.

Критерием отбора крыс в исследование, наряду с отсутствием видимых отклонений поведения и внешнего вида животного (состояние шерстного покрова, глаз, конечностей), было исходное предпочтение алкоголя (15 % раствор этилового спирта) водопроводной воде. Для этого был проведен предварительный эксперимент: в течение 3 сут крыс содержали в индивидуальных клетках со свободным доступом к обеим жидкостям.

В течение эксперимента ежедневно определяли объем выпитого раствора этанола, за-

тем вычисляли массу спирта на 1 кг массы тела. В среднем животные обоего пола выпивали  $15,48 \pm 1,28$  мл/сут, что в пересчете на абсолютный этанол составляет 7 г/кг массы тела.

Длительность эксперимента составляла 3 нед.

Выведение крыс из эксперимента осуществляли в углекислотной камере, оборудованной устройством для верхней подачи газа (100 % CO<sub>2</sub>) в 9:00, 15:00, 21:00 и 3:00. Заполнение объема камеры газом осуществляли со скоростью 20 % в минуту во избежание возникновения у животных диспноэ и боли. Под действием газа животные засыпали, после чего проводилась эвисцерация печени.

Образцы печени размером 2 мм<sup>3</sup> фиксировали 2,5 % раствором глутарового альдегида на фосфатном буфере (рН 7,4), дофиксировали в 1 % растворе четырехокси осмия (OsO<sub>4</sub>), обезвоживали в этаноле по общепринятой схеме, в процессе обезвоживания контрастировали 1 % уранилацетатом на 70 % этаноле и проводили заливку в смесь эпон-аралдит по стандартной методике [23]. Ультратонкие срезы получали на ультратоме LKB-III (LKB Produkter, Швеция), срезы дополнительно контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу и просматривали в просвечивающем электронном микроскопе JEM-100CX (JEOL, Япония). Фотофиксацию препаратов осуществляли с помощью камеры Gatan ES500W Erlangshen, Model 782 (Gatan Inc., США).

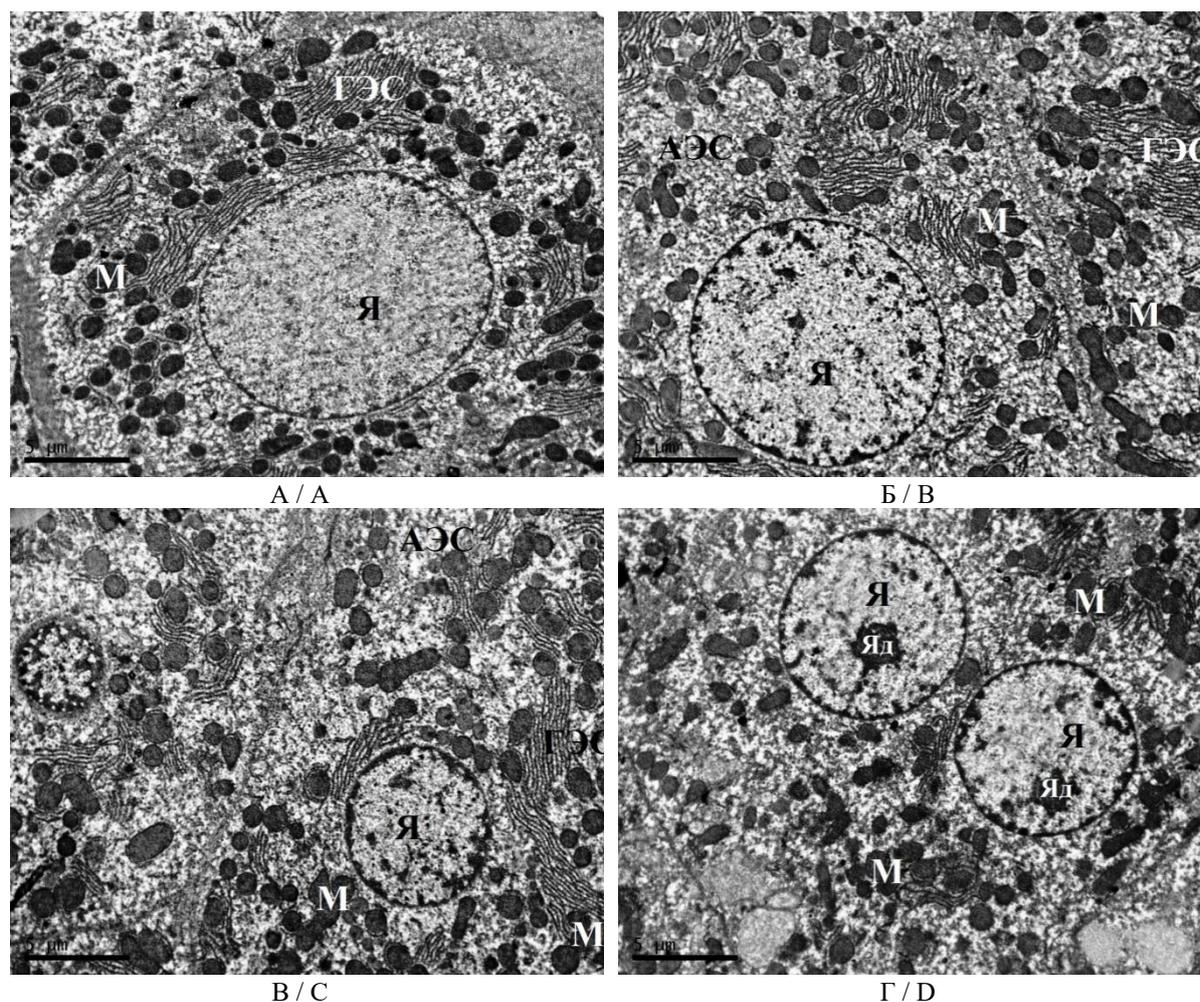
На полученных препаратах визуально оценивали различия в морфологической картине ультраструктур гепатоцитов, количественно определяли процент гепатоцитов, содержащих липидные вакуоли.

**Результаты.** Ранее было продемонстрировано, что морфофункциональное состояние гепатоцитов крыс «Вистар», находившихся

под воздействием ХАИ и постоянного освещения, имеет ряд существенных гендерных различий. Наши предыдущие исследования показали, что постоянное освещение в сочетании с ХАИ оказывает существенное влияние на морфофункциональную целостность печени крыс-самцов, что проявляется в развитии у них жировой дистрофии и стеатогепатита с появлением у некоторых животных признаков цирроза печени. У самок в тех же условиях мы отмечали только умеренно выраженную жировую дистрофию. При этом нами была показана повышенная экспрессия Ki-67 и p53 у животных обоих полов, что свидетельствует об усилении процессов пролиферации и апоптоза в печени крыс всех экспериментальных групп, при этом интенсивность данных процессов была выше у самок [24, 25].

Результаты электронно-микроскопического исследования гепатоцитов крыс, подвергавшихся совместному воздействию ХАИ и постоянного освещения, подтверждают и более подробно иллюстрируют вышеописанные гендерные различия в морфофункциональном состоянии печени.

Ультраструктурная картина гепатоцитов животных контрольных групп соответствовала норме как у самцов, так и у самок. В гепатоцитах полигональной формы наблюдались округлые ядра, расположенные по центру клетки, в цитоплазме визуализировались зерна гликогена, митохондрии содержали плотный матрикс, развитые эндоплазматические сети не имели признаков вакуолизации. Таким образом, гепатоциты животных групп контроля не имели признаков патологических изменений и некроза. В строме печени визуализировались единичные тонкие ретикулярные волокна (рис. 1).



**Рис. 1.** Ультраструктура гепатоцитов крыс: А, Б – I группы (контроль, самцы); В, Г – II группы (контроль, самки). ТЭМ,  $\times 6700$  (АЭС – агранулярная эндоплазматическая сеть, ГЭС – гранулярная эндоплазматическая сеть, М – митохондрия, Я – ядро, Яд – ядрышко)

**Fig. 1.** Ultrastructure of rat hepatocytes: A, B – Group 1 (control, males); C, D – Group 2 (control, females). TEM,  $\times 6700$ . Symbols: АЭС – agranular endoplasmic reticulum; ГЭС – granular endoplasmic reticulum; М – mitochondrion; Я – nucleus; Яд – nucleolus

Состояние гепатоцитов животных экспериментальных групп на ультраструктурном уровне заметно отличалось от такового у крыс контрольных групп. При наличии сходной картины ряда адаптационных и патологических изменений у самцов и самок степень выраженности данных явлений значительно различалась.

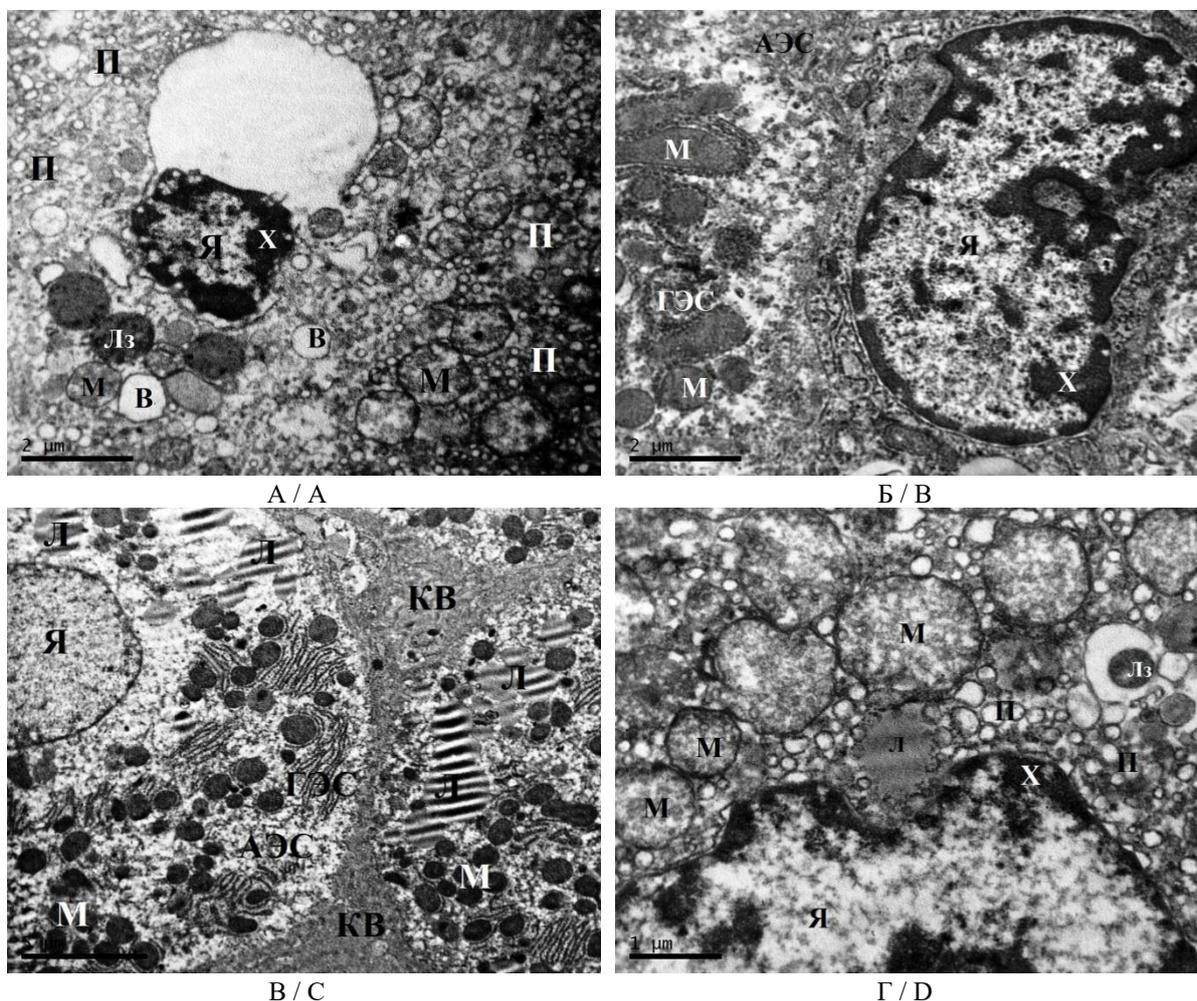
Методом трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) удалось обнаружить в гепатоцитах самцов крыс, подвергнутых сочетанному действию света и ХАИ, значительное количество пикнотичных ядер, что сопровождалось конденсацией ядерного хроматина, аккумуляцией пероксисом, а также выраженной гиперплазией митохондрий. Гранулярный эн-

доплазматический ретикулум характеризовался выраженной везикуляцией и дилатацией цистерн; в цитоплазме гепатоцитов отмечалось увеличение количества вакуолей, в т.ч. липидосодержащих. Локально наблюдалось набухание митохондрий, сопровождаемое лизисом их крист и матрикса и наличием неровности наружной мембраны. В образцах печени самцов крыс, подвергавшихся сочетанному воздействию постоянного освещения и ХАИ, при использовании методов ТЭМ хорошо визуализировались как одиночные некротизированные гепатоциты, так и очаги микронекроза, а также клетки печени в состоянии апоптоза (рис. 2 А–В).

Кроме вышеописанных изменений, характерных в той или иной степени для всех самцов группы сочетанного воздействия постоянного освещения и ХАИ, у части особей отмечалось образование в толще паренхимы узких прослоек соединительной ткани, представленных разрастаниями коллагеновых волокон, обладающих характерной исчерченностью. Это наблюдение согласуется с вышеупомянутыми результатами гистологических исследований, в которых мы показали развитие печеночного фиброза у 13,3 % (n=8) самцов крыс, подвергавшихся одновремен-

ному воздействию постоянного освещения и ХАИ.

Отмечались признаки репаративной регенерации. Так, новообразовавшиеся в результате репаративного митоза гепатоциты характеризовались округлой формой клеток с крупными светлоокрашенными ядрами, дилатацией эндоплазматического ретикулума, мелкими митохондриями, присутствием липидных глобул, дефицитом гликогена в цитоплазме, невозможностью идентифицировать комплекс Гольджи; также наблюдалось расширение межклеточных контактов (рис. 2 Г).



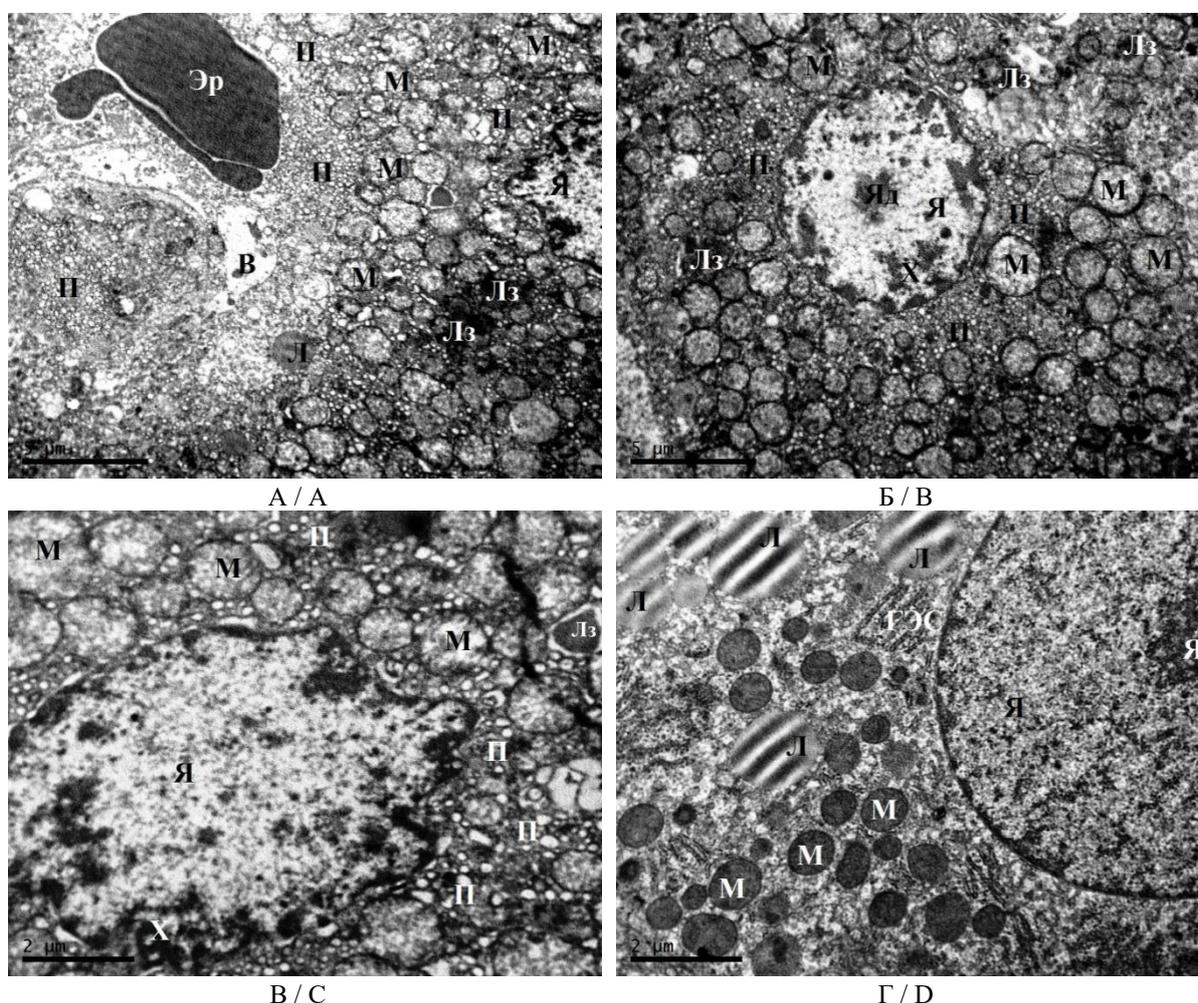
**Рис. 2.** Ультраструктура гепатоцитов III группы (свет + ХАИ): А –  $\times 8000$ ; Б, В –  $\times 14\,000$ ; Г –  $\times 20\,000$  (АЭС – агранулярная эндоплазматическая сеть, ГЭС – гранулярная эндоплазматическая сеть, В – вакуоль, КВ – коллагеновые волокна, Л – липиды, Лз – лизосома, М – митохондрия, П – пероксисомы, Х – хроматин, Я – ядро)

**Fig. 2.** Ultrastructure of Group 3 hepatocytes (light + chronic alcohol intoxication): А –  $\times 8000$ ; В, С –  $\times 14\,000$ ; D –  $\times 20\,000$ . Symbols: АЭС – agranular endoplasmic reticulum; ГЭС – granular endoplasmic reticulum; В – vacuole; КВ – collagen fibers; Л – lipids; Лз – lysosome; М – mitochondrion; П – peroxisomes; Х – chromatin; Я – nucleus

У самок крыс, содержащихся в условиях постоянного освещения, сопровождавшегося ХАИ, отмечен ряд сходных с самцами изменений в гепатоцитах: отек и присутствие вакуолей в цитоплазме некоторых клеток, сморщивание ядер и присутствие значительного числа пероксисом. В отличие от самцов у самок наличие выраженной мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии было отмечено только в 2 % случаев (рис. 3 А–В). Отечность, как и набухание митохондрий, встречалась только в единичных клетках, некротизированных гепатоцитов отмечено не было, однако в большинстве образцов встречались клетки

в состоянии апоптоза, что успешно иллюстрирует ранее полученные нами данные о более высоком уровне апоптической гибели гепатоцитов у самок по сравнению с самцами.

Как и у самцов крыс, подвергавшихся совместному воздействию постоянного освещения и ХАИ, у самок данной группы наблюдалось значительное количество гепатоцитов, обладающих характерными признаками новообразованных клеток (рис. 3 Г). Важно отметить, что, в отличие от самцов, у самок не обнаружено разрастания коллагеновых прослоек в тканях печени.



**Рис. 3.** Ультраструктура гепатоцитов крыс IV экспериментальной группы (свет + ХАИ):  
А, Б –  $\times 8000$ ; В, Г –  $\times 14000$  (В – вакуоль, Г – комплекс Гольджи,  
ГЭС – гранулярная эндоплазматическая сеть, Л – липиды, Лз – лизосома, М – митохондрия,  
П – пероксисомы, Х – хроматин, Я – ядро, Яд – ядрышко)

**Fig. 3.** Ultrastructure of rat hepatocytes, Group 4 (light + chronic alcohol intoxication):  
А, В –  $\times 8000$ ; С, D –  $\times 14000$ . Symbols: В – vacuole; Г – Golgi complex;  
ГЭС – granular endoplasmic reticulum; Л – lipids; Лз – lysosome; М – mitochondrion; П – peroxisomes;  
Х – chromatin; Я – nucleus; Яд – nucleolus

**Обсуждение.** Известно, что хроническая алкогольная интоксикация вызывает комплекс метаболических нарушений, осложняющих и усугубляющих токсическое действие алкоголя, что приводит к развитию морфофункциональных нарушений в тканях печени. Постоянное освещение (темновая депривация) в свою очередь является значительным стрессирующим фактором, также отражающимся на морфофункциональном состоянии гепатоцитов. Однако сочетание обоих факторов практически не рассматривалось в научной литературе. Проведенное нами изучение сочетанного воздействия исследуемых факторов дало результаты, в значительной степени отличные от результатов их отдельного действия.

Выявленные в наших экспериментах ультраструктурные изменения в гепатоцитах крыс обоих полов, наличие обширных дистрофических проявлений, единичной и очаговой некротической гибели клеток свидетельствуют о значительной выраженности альтернативных процессов вследствие кумуляции токсического воздействия этанола и его метаболитов со светиндуцированными девиациями мелатонинассоциированных эффектов [26].

Хроническое употребление алкоголя приводит к окислительному стрессу за счет интенсификации метаболизма через систему цитохрома P450 2E1, индуцирующую активные формы кислорода, ацетальдегид и ДНК-белковые аддукты. Они активируют воспалительные сигнальные пути в печени, что приводит к экспрессии провоспалительных медиаторов, вызывающих апоптоз и некроз гепатоцитов. Воздействие активных форм кислорода в свою очередь приводит к митохондриальному стрессу, провоцируя структурную и функциональную дисрегуляцию митохондрий и активацию апоптотических сигналов [27]. Митохондриальная гиперплазия, наблюдавшаяся у животных обоих полов в нашем эксперименте, представляет собой физиологический ответ на увеличение потребности в энергии в условиях митохондриального стресса [28].

Наблюдаемые нами явления набухания гепатоцитов, «разрежение» (дистрофия) их цитоплазмы и нарушение цитоскелета, а также появление в поле зрения некротически

и апоптотически гибнущих клеток описаны ранее как проявление влияния алкоголя на печень [29], но при малой продолжительности хронического употребления алкоголя, как-то, несомненно, является 21-дневный срок, выраженность подобных изменений в печени обычно весьма незначительна [30, 31]. Однако сочетанное влияние ХАИ с постоянным освещением, изученное в данном исследовании, привело у самцов к развитию в печени картины гепатита, отягощенного фиброзом, а у самок – к дистрофическим изменениям, сопровождающимся апоптотической гибелью гепатоцитов.

Развитие в печени фиброза является исходом ее хронического повреждения (в основном воспалительного характера), спровоцированного воздействием алкоголя. Алкоголь и ацетальдегид могут напрямую активировать клетки Ито, способствуя тем самым фиброгенезу в печени, однако опосредованное алкоголем ингибирование нескольких антифибротических путей также создает дополнительные условия для развития фиброза [32, 33]. При сочетанном действии хронической алкогольной интоксикации и постоянного освещения фиброгенез был значительно интенсифицирован. Этот факт объясняется выраженным снижением вследствие темновой депривации уровня эпифизарного мелатонина, который, как известно, обладает противофибротическим действием, существенно ограничивая потенциал клеток Ито к дифференцировке в сторону миофибробластов с дальнейшим ограничением аккумуляции фибронектина в перисинусоидальном пространстве печени [34].

Накопление липидов в печени крыс экспериментальных групп является закономерным следствием кумулятивного действия обоих изученных патогенных факторов, каждый из которых имеет свою форму влияния на жировой обмен. Известно, что воздействие этанола на гепатоциты приводит к интенсификации высвобождения липидов из жировых депо и биосинтеза жирных кислот, а также усилению синтеза и накопления холестерина [35]. Эти процессы в свою очередь находятся под модулирующим влиянием уровня эпифизарного мелатонина, выработка которого значительно снижается у лабораторных грызунов

под действием постоянного освещения [36]. Кроме того, развитие мелкокапельной жировой дистрофии в гепатоцитах описано как характерное проявление хронического стресса, каковым, безусловно, является воздействие постоянного освещения для всех млекопитающих независимо от ночного или дневного видового типа активности [37].

Ранее нами было показано, что при раздельном действии алкоголя и световой нагрузки адаптация гепатоцитов к патогенному воздействию осуществляется преимущественно за счет их гипертрофии вследствие внутриклеточной регенерации. Этот вывод подтверждается данными литературы, свидетельствующими о том, что на начальных этапах адаптации к патогенному воздействию сохранение функциональных способностей печени осуществляется именно за счет внутриклеточной регенерации путем гипертрофии гепатоцитов без их пролиферации [38, 39].

Сочетанное же воздействие алкоголя и постоянного освещения оказывает значительно более выраженное влияние, при котором процесс адаптационной гипертрофии клеток, представляющий собой основной механизм срочной репарации, оказывается недостаточным, что приводит к интенсификации пролиферативного процесса [24, 25].

Размер ядра и его форма в норме и при патологических процессах зависят от целого ряда биологических факторов, влияющих на клетку, и ее состояния на момент воздействия. Как известно, деформация ядер гепатоцитов при хронической алкогольной интоксикации ассоциирована, в частности, со снижением содержания в гепатоцитах ламинов В-типа, что вызывает серьезные изменения цитоскелета гепатоцитов. Также показано, что ламинины агрегируются при окислительном повреждении печени, что сопровождается изменением формы и размера ядер гепатоцитов. При этом ядерная оболочка претерпевает серьезные изменения, однако коллапс цитоскелета способствует закрытию ядерных пор, препятствуя проникновению токсинов из цитоплазмы в ядро [40].

Характерным ультраструктурным признаком гепатоцитов крыс обоих полов в

нашем эксперименте было чрезвычайно выраженное увеличение числа пероксисом. Как известно, каталазы пероксисом являются одним из инструментов окисления этанола в гепатоцитах, значимость роли которого возрастает при хронической алкогольной интоксикации, приводящей к постепенному истощению резервов основного пути метаболизма алкоголя – окисления с участием алкогольдегидрогеназы [41]. Выявлена положительная связь между уровнем этанола в крови и активностью каталазно-пероксидазной системы его окисления, а также возрастание данной активности при длительном систематическом употреблении алкоголя, закономерно сопровождаемом значительным увеличением числа пероксисом. Способность пероксисомных каталаз к окислению этанола возрастает также под действием окислительного стресса, который развивается при отсутствии антиоксидантного действия мелатонина, синтез которого угнетается у крыс в условиях постоянного освещения [42]. При этом также известно, что повышение числа пероксисом и образование ими своеобразных ретикулярных структур (peroxisomal reticular arrangements) характерно для активно регенерирующей печени [43].

Выявленные половые различия в ультраструктурных особенностях гепатоцитов животных, заключающиеся в меньшей выраженности дистрофических проявлений и отсутствии очагов некроза гепатоцитов и фиброза у самок, можно объяснить влиянием на печень половых гормонов [44]. В частности, известно, что в гепатоцитах экспрессируются преимущественно  $\beta$ -рецепторы эстрогена. При нокауте гена, отвечающего за их экспрессию, у лабораторных грызунов обоих полов возрастает риск развития стеатогепатита, а его мутация у человека ассоциирована с нарушением углеводного обмена. Гепатопротекторное действие эстрадиола осуществляется посредством подавления процессов воспаления, развития фиброза и накопления липидов в клетках. Кроме того, эстрадиол усиливает окисление жирных кислот в печени, снижает экспрессию ряда генов липогенеза, таким образом уменьшая синтез жирных кислот [45]. Как известно, воспаление и фиброз в печени

запускаются клетками Купфера, секретирующими провоспалительные цитокины, включая IL-6. Было показано, что эстрогены ингибируют секрецию IL-6, что обуславливает снижение его концентрации в плазме крови и уменьшение интенсивности воспаления в клетках печени [46, 47].

Таким образом, проведенное исследование ультраструктурных особенностей гепатоцитов самцов и самок крыс при воздействии постоянного освещения и хронической алкогольной интоксикации позволило установить, что стресс вызвал выраженные изменения гомеостаза, в результате сформировалось состояние аллостаза. Ценой этого вида адаптации является аллостатическая нагрузка, возникающая в результате постоянной или повторяющейся активации выделения гормонов стресса и ведущая к повреждению защитных механизмов организма. В клетках печени у крыс обоих полов были выявлены отек гепатоцитов, набухание митохондрий, сморщивание ядра, развитие жировой дистрофии, гибель гепатоци-

тов. Половые различия заключались в меньшей выраженности указанных патологических изменений у самок. В сочетании с отсутствием у крыс женского пола разрастания коллагеновых прослоек в тканях печени перечисленные данные свидетельствуют о том, что в печени самок сочетанное воздействие постоянного освещения и ХАИ не приводит к развитию изменений воспалительного характера и нарушению архитектоники.

**Заключение.** С учетом ранее охарактеризованной нами морфологической картины печени крыс обоих полов и ряда биохимических параметров, описывающих ее функциональное состояние, полученные данные о межполовых различиях в ультраструктурных характеристиках гепатоцитов крыс, подверженных воздействию хронической алкогольной интоксикации и постоянного освещения, позволяют нам высказать утверждение о более успешном протекании адаптации гепатоцитов к стрессорным условиям у самок крыс, нежели у самцов.

*Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ морфологии человека им. Авцына ФГБНУ «Петровский национальный исследовательский центр хирургии» № 122030200535-1.*

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

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Арешидзе Д.А., Кактурский Л.В., Кондашевская М.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Арешидзе Д.А., Козлова М.А., Черников В.П.

Анализ и интерпретация данных: Арешидзе Д.А., Кактурский Л.В., Михалева Л.М., Черников В.П., Козлова М.А., Кондашевская М.В.

Написание и редактирование текста: Арешидзе Д.А., Кактурский Л.В., Михалева Л.М., Черников В.П., Кондашевская М.В., Козлова М.А.

#### **Литература**

1. Агаджанян Н.А., Петров В.И., Радыш И.В., Краюшкин С.И. Хронофизиология, хронофармакология и хронотерапия. Вологодград; 2005. 336.
2. Zimet P., Alberti K.G.M.M., Stern N., Bilu C., El-Osta A., Einat H., Kronfeld-Schor N. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more. *Journal of internal medicine*. 2019; 286 (2): 181–191.
3. Gubin D.G., Kolomeichuk S.N., Weinert D. Circadian clock precision, health, and longevity. *J. Chronomed*. 2021; 23 (1): 3–15.
4. Bumgarner J.R., Nelson R.J. Light at Night and Disrupted Circadian Rhythms Alter Physiology and Behavior. *Integr Comp Biol*. 2021; 61 (3): 1160–1169.
5. Fárková E., Schneider J., Šmotek M., Bakštein E., Herlesová J., Kopřivová J., Fried M. Weight loss in conservative treatment of obesity in women is associated with physical activity and circadian phenotype: A longitudinal observational study. *BioPsychoSocial Medicine*. 2019; 13: 1–10.

6. Пудиков И. Некоторые аспекты количественной оценки влияния света на циркадианные физиологические функции. Полупроводниковая светотехника. 2020; 2: 30–36.
7. Хабаров С.В., Стерликова Н.А. Мелатонин и его роль в циркадной регуляции репродуктивной функции (Обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2022; 29 (3): 17–31.
8. Talib W.H., Alsayed A.R., Abuawad A., Daoud S., Mahmood A.I. Melatonin in cancer treatment: current knowledge and future opportunities. *Molecules*. 2021; 26 (9): 2506.
9. Han Y., Chen L., Baiocchi L., Ceci L., Glaser S., Francis H., Alpini G., Kennedy L. Circadian Rhythm and Melatonin in Liver Carcinogenesis: Updates on Current Findings. *Crit Rev Oncog*. 2021; 26 (3): 69–85.
10. Nelson R.J., Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2018; 77 (3): 223–229.
11. Walker W.H. 2nd, Bumgarner J.R., Walton J.C., Liu J.A., Meléndez-Fernández O.H., Nelson R.J., DeVries A.C. Light Pollution and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (24): 9360.
12. Kramer A., Lange T., Spies C., Finger A.M., Berg D., Oster H. Foundations of circadian medicine. *PLoS biology*. 2022; 20 (3): e3001567.
13. Gonzalez D., Justin H., Reiss S., Faulkner J., Mahoney H., Yunus A., Gulick D. Circadian rhythm shifts and alcohol access in adolescence synergistically increase alcohol preference and intake in adulthood in male C57BL/6 mice. *Behavioural Brain Research*. 2023; 438: 114216.
14. Karlsson H., Persson E., Perini I., Yngve A., Heilig M., Tinghög G. Acute effects of alcohol on social and personal decision making. *Neuropsychopharmacology*. 2022; 47 (4): 824–831.
15. Tamura E.K., Oliveira-Silva K.S., Ferreira-Moraes F.A., Marinho E.A., Guerrero-Vargas N.N. Circadian rhythms and substance use disorders: A bidirectional relationship. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2021; 201: 173105.
16. Katary M., Abdel-Rahman A.A. Alcohol suppresses cardiovascular diurnal variations in male normotensive rats: Role of reduced PER2 expression and CYP2E1 hyperactivity in the heart. *Alcohol*. 2020; 89: 27–36.
17. Tice A.L., Laudato J.A., Fadool D.A., Gordon B.S., Steiner J.L. Acute binge alcohol alters whole body metabolism and the time-dependent expression of skeletal muscle-specific metabolic markers for multiple days in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2022; 323 (3): E215–E230.
18. Kurhaluk N. Alcohol and melatonin. *Chronobiol Int*. 2021; 38 (6): 785–800.
19. Costa R., Mangini C., Domenie E.D., Zarantonello L., Montagnese S. Circadian rhythms and the liver. *Liver International*. 2023; 43 (3): 534–545.
20. Nicolaidis N.C., Chrousos G.P. Sex differences in circadian endocrine rhythms: Clinical implications. *Eur J Neurosci*. 2020; 52 (1): 2575–2585.
21. Walton J.C., Bumgarner J.R., Nelson R.J. Sex Differences in Circadian Rhythms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2022; 14 (7): a039107.
22. Layton A.T. His and her mathematical models of physiological systems. *Mathematical Biosciences*. 2021; 338: 108642.
23. Балканов А.С., Розанов И.Д., Голанов А.В., Гаганов Л.Е., Черников В.П. Состояние эндотелия капилляров перитуморальной зоны после адьювантной лучевой терапии глиобластомы головного мозга. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2021; 10 (1): 33–40.
24. Kozlova M.A., Kirillov Y.A., Makartseva L.A., Chernov I., Areshidze D.A. Morphofunctional state and circadian rhythms of the liver under the influence of chronic alcohol intoxication and constant lighting. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (23): 13007.
25. Areshidze D.A., Kozlova M.A. Morphofunctional State and Circadian Rhythms of the Liver of Female Rats under the Influence of Chronic Alcohol Intoxication and Constant Lighting. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (18): 10744.
26. Tsomaia K., Patarashvil L., Karumidze N., Bebiashvili I., Azmaipharashvili E., Modebadze I., Kordzaia D. Liver structural transformation after partial hepatectomy and repeated partial hepatectomy in rats: A renewed view on liver regeneration. *World Journal of Gastroenterology*. 2020; 26 (27): 3899.
27. Tan H.K., Yates E., Lilly K., Dhanda A.D. Oxidative stress in alcohol-related liver disease. *World journal of hepatology*. 2020; 12 (7): 332.
28. Prasun P., Ginevic I., Oishi K. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease and alcohol related liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6: 4. DOI: 10.21037/tgh-20-125.
29. Sergi C.M., Sergi C.M. Parenchymal GI Glands: Liver. *Pathology of Childhood and Adolescence: An Illustrated Guide*. Springer; 2020: 425–549.

30. Shi Y., Liu Y., Wang S., Huang J., Luo Z., Jiang M., You J. Endoplasmic reticulum-targeted inhibition of CYP2E1 with vitamin E nanoemulsions alleviates hepatocyte oxidative stress and reverses alcoholic liver disease. *Biomaterials*. 2022; 288: 121720.
31. Teschke R., Xuan T.D. Heavy metals, halogenated hydrocarbons, phthalates, glyphosate, cordycepin, alcohol, drugs, and herbs, assessed for liver injury and mechanistic steps. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2022; 27 (11): 314.
32. Slevin E., Baiocchi L., Wu N., Ekser B., Sato K., Lin E., Meng F. Kupffer cells: Inflammation pathways and cell-cell interactions in alcohol-associated liver disease. *The American Journal of Pathology*. 2020; 190 (11): 2185–2193.
33. Blázovics A. Alcoholic liver disease. In: *Influence of Nutrients, Bioactive Compounds, and Plant Extracts in Liver Diseases*. Academic Press; 2021: 57–82.
34. Налобин Д.С., Супруненко Е.А., Голиченков В.А. Влияние мелатонина на дифференцировочный потенциал клеток Ито при индуцированном фиброзе печени мыши. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 161 (6): 807–811.
35. Greuter T., Malhi H., Gores G.J., Shah V.H. Therapeutic opportunities for alcoholic steatohepatitis and nonalcoholic steatohepatitis: exploiting similarities and differences in pathogenesis. *JCI Insight*. 2017; 2 (17): e95354.
36. Owino S., Contreras-Alcantara S., Baba K., Tosini G. Melatonin signaling controls the daily rhythm in blood glucose levels independent of peripheral clocks. *PloS One*. 2016; 11 (1): e0148214.
37. Guan Q., Wang Z., Cao J., Dong Y., Chen Y. The role of light pollution in mammalian metabolic homeostasis and its potential interventions: A critical review. *Environmental Pollution*. 2022; 312: 120045.
38. Ozaki M. Cellular and molecular mechanisms of liver regeneration: Proliferation, growth, death and protection of hepatocytes. *Seminars in cell & developmental biology*. 2022; 100: 62–73.
39. Solhi R., Lotfinia M., Gramignoli R., Najimi M., Vosough M. Metabolic hallmarks of liver regeneration. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2021; 32 (9): 731–745.
40. Maitra D., Carter E.L., Richardson R. Oxygen and conformation dependent protein oxidation and aggregation by porphyrins in hepatocytes and light-exposed cells. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 8 (4): 659–682.
41. Contreras-Zentella M.L., Villalobos-García D., Hernández-Muñoz R. Ethanol metabolism in the liver, the induction of oxidant stress, and the antioxidant defense system. *Antioxidants*. 2022; 11 (7): 1258.
42. Sato K., Meng F., Francis H., Wu N., Chen L., Kennedy L., Zhou T., Franchitto A., Onori P., Gaudio E., Glaser S., Alpini G. Melatonin and circadian rhythms in liver diseases: Functional roles and potential therapies. *J Pineal Res*. 2020; 68 (3): e12639.
43. Mierke C.T., Mierke C.T. Lysosomes and Peroxisomes. In: *Cellular Mechanics and Biophysics: Structure and Function of Basic Cellular Components Regulating Cell Mechanics*. Springer; 2020: 277–332.
44. Palmisano B.T., Zhu L., Stafford J.M. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1043: 227–256.
45. Lee C., Kim J., Jung Y. Potential Therapeutic Application of Estrogen in Gender Disparity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Cells*. 2019; 8 (10): 1259.
46. Schmidt-Arras D., Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy. *Journal of hepatology*. 2016; 64 (6): 1403–1415.
47. Dukić M., Radonjić T., Jovanović I., Zdravković M., Todorović Z., Krašnik N. Alcohol, Inflammation, and Microbiota in Alcoholic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (4): 3735.

Поступила в редакцию 29.05.2023; принята 18.06.2023.

#### Авторский коллектив

**Арешидзе Давид Александрович** – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией патологии клетки Научно-исследовательского института морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского». 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, 3; e-mail: labcelpat@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3006-6281>.

**Михалева Людмила Михайловна** – член-корреспондент Российской академии наук, директор Научно-исследовательского института морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского». 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, 3; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2052-914X>.

**Кактурский Лев Владимирович** – член-корреспондент Российской академии наук, научный руководитель Научно-исследовательского института морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского». 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, 3; e-mail: levkaktur@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7896-2080>.

**Кондашевская Марина Владиславовна** – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патологии клетки Научно-исследовательского института морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского». 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, 3; e-mail: histologist77@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8096-5974>.

**Козлова Мария Александровна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патологии клетки Научно-исследовательского института морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского». 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, 3; e-mail: ma.kozlova2021@outlook.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-2560>.

**Черников Валерий Петрович** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии клетки Научно-исследовательского института морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского». 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, 3; e-mail: 1200555@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3253-6729>.

#### Образец цитирования

*Арешидзе Д.А., Михалёва Л.М., Кактурский Л.В., Кондашевская М.В., Козлова М.А., Черников В.П.* Влияние совместного действия постоянного освещения и хронической алкогольной интоксикации на ультраструктуру гепатоцитов самцов и самок крыс «Вистар». Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 3: 151–166. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-151-166.

## INFLUENCE OF COMBINED EFFECT OF CONSTANT ILLUMINATION AND CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION ON HEPATOCYTE ULTRASTRUCTURE IN MALE AND FEMALE WISTAR RATS

**D.A. Areshidze, L.M. Mikhaleva, L.V. Kakturskiy, M.V. Kondashevskaya, M.A. Kozlova, V.P. Chernikov**

Russian Scientific Centre for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

*Light pollution causes melatonin deficiency and circadian rhythm disruption. Thus, it is associated with hepatopathy. Circadian rhythm disruption increases liver damage from alcohol and the severity of alcoholism. The aim of the study was to examine the combined effect of constant illumination and chronic alcohol intoxication (CAI) on hepatocyte ultrastructure in male and female rats.*

*Materials and Methods. The study was carried out on 120 male and 80 female Wistar outbred rats aged 6 months. The experiment lasted 3 weeks. Differences in morphological patterns of hepatocyte ultrastructure were visually assessed. The percentage of hepatocytes containing lipid vacuoles was calculated.*

*Results. Constant illumination and chronic alcohol intoxication caused allostasis. Hepatocyte edema, mitochondria swelling, karyopyknosis, fatty degeneration, and hepatocyte death were detected in the liver cells of male and female rats. The above-mentioned pathological changes were less severe in females. Moreover, collagen layers did not proliferate into the liver tissues in female rats. So, we can conclude that the combined effect of constant illumination and CAI do not lead to inflammatory changes and architectural distortion in the liver of female rats. Taking into account the morphological picture of the liver of male and female rats and a number of biochemical parameters that describe its functional state, the obtained data on gender differences in the hepatocyte ultrastructure in rats exposed to CAI and constant illumination allow us to report that hepatocyte adaptation to stress is more successful in female rats than in male ones.*

**Key words:** *hepatocyte response of female and male Wistar rats to combined effect of constant illumination and alcohol intoxication, melatonin, electron microscopy.*

*The work was carried out as a part of the state task of Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Russian Scientific Centre for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky No. 122030200535-1.*

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

### Author contributions

Research concept and design: Areshidze D.A., Kakturskiy L.V., Kondashevskaya M.V.

Literature search, participation in the research study, data processing: Areshidze D.A., Kozlova M.A., Chernikov V.P.

Data analysis and interpretation: Areshidze D.A., Kakturskiy L.V., Mikhaleva L.M., Chernikov V.P., Kozlova M.A., Kondashevskaya M.V.

Text writing and editing: Areshidze D.A., Kakturskiy L.V., Mikhaleva L.M., Chernikov V.P., Kondashevskaya M.V., Kozlova M.A.

### References

1. Agadzhanian N.A., Petrov V.I., Radysh I.V., Krayushkin S.I. *Khronofiziologiya, khronofarmakologiya i khronoterapiya* [Chronophysiology, chronopharmacology and chronotherapy]. Vologograd; 2005. 336 (in Russian).
2. Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Stern N., Bilu C., El-Osta A., Einat H., Kronfeld-Schor N. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more. *Journal of internal medicine*. 2019; 286 (2): 181–191.
3. Gubin D.G., Kolomeichuk S.N., Weinert D. Circadian clock precision, health, and longevity. *J. Chronomed*. 2021; 23 (1): 3–15.
4. Bumgarner J.R., Nelson R.J. Light at Night and Disrupted Circadian Rhythms Alter Physiology and Behavior. *Integr Comp Biol*. 2021; 61 (3): 1160–1169.
5. Fárková E., Schneider J., Šmotek M., Bakštein E., Herlesová J., Koprivová J., Fried M. Weight loss in conservative treatment of obesity in women is associated with physical activity and circadian phenotype: A longitudinal observational study. *BioPsychoSocial Medicine*. 2019; 13: 1–10.
6. Pudikov I. Nekotorye aspekty kolichestvennoy otsenki vliyaniya sveta na tsirkadiannye fiziologicheskie funktsii [Some aspects of quantitative assessment of light effect on circadian rhythm]. *Poluprovodnikovaya svetotekhnika*. 2020; 2: 30–36 (in Russian).
7. Khabarov S.V., Sterlikova N.A. Melatonin i ego rol' v tsirkadnoy regulyatsii reproduktivnoy funktsii (Obzor literatury) [Melatonin and its role in circadian regulation of reproductive function (Literature review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2022; 29 (3): 17–31 (in Russian).
8. Talib W.H., Alsayed A.R., Abuawad A., Daoud S., Mahmud A.I. Melatonin in cancer treatment: current knowledge and future opportunities. *Molecules*. 2021; 26 (9): 2506.
9. Han Y., Chen L., Baiocchi L., Ceci L., Glaser S., Francis H., Alpini G., Kennedy L. Circadian Rhythm and Melatonin in Liver Carcinogenesis: Updates on Current Findings. *Crit Rev Oncog*. 2021; 26 (3): 69–85.
10. Nelson R.J., Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2018; 77 (3): 223–229.
11. Walker W.H. 2nd, Bumgarner J.R., Walton J.C., Liu J.A., Meléndez-Fernández O.H., Nelson R.J., DeVries A.C. Light Pollution and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (24): 9360.
12. Kramer A., Lange T., Spies C., Finger A.M., Berg D., Oster H. Foundations of circadian medicine. *PLoS biology*. 2022; 20 (3): e3001567.
13. Gonzalez D., Justin H., Reiss S., Faulkner J., Mahoney H., Yunus, A., Gulick D. Circadian rhythm shifts and alcohol access in adolescence synergistically increase alcohol preference and intake in adulthood in male C57BL/6 mice. *Behavioural Brain Research*. 2023; 438: 114216.
14. Karlsson H., Persson E., Perini I., Yngve A., Heilig M., Tinghög G. Acute effects of alcohol on social and personal decision making. *Neuropsychopharmacology*. 2022; 47 (4): 824–831.
15. Tamura E.K., Oliveira-Silva K.S., Ferreira-Moraes F.A., Marinho E.A., Guerrero-Vargas N.N. Circadian rhythms and substance use disorders: A bidirectional relationship. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2021; 201: 173105.
16. Katary M., Abdel-Rahman A.A. Alcohol suppresses cardiovascular diurnal variations in male normotensive rats: Role of reduced PER2 expression and CYP2E1 hyperactivity in the heart. *Alcohol*. 2020; 89: 27–36.
17. Tice A.L., Laudato J.A., Fadool D.A., Gordon B.S., Steiner J.L. Acute binge alcohol alters whole body metabolism and the time-dependent expression of skeletal muscle-specific metabolic markers for multiple days in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2022; 323 (3): E215–E230.

18. Kurhaluk N. Alcohol and melatonin. *Chronobiol Int.* 2021; 38 (6): 785–800.
19. Costa R., Mangini C., Domenie E.D., Zarantonello L., Montagnese S. Circadian rhythms and the liver. *Liver International.* 2023; 43 (3): 534–545.
20. Nicolaides N.C., Chrousos G.P. Sex differences in circadian endocrine rhythms: Clinical implications. *Eur J Neurosci.* 2020; 52 (1): 2575–2585.
21. Walton J.C., Bumgarner J.R., Nelson R.J. Sex Differences in Circadian Rhythms. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2022; 14 (7): a039107.
22. Layton A.T. His and her mathematical models of physiological systems. *Mathematical Biosciences.* 2021; 338: 108642.
23. Balkanov A.S., Rozanov I.D., Golanov A.V., Gaganov L.E., Chernikov V.P. Sostoyanie endoteliya kapillyarov peritumoral'noy zony posle ad'yuvantnoy luchevoy terapii glioblastomy golovnogo mozga [Endothelium changes of peritumoral zone: Capillaries after brain glioblastoma adjuvant radiation therapy]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2021; 10 (1): 33–40 (in Russian).
24. Kozlova M.A., Kirillov Y.A., Makartseva L.A., Chernov I., Areshidze D.A. Morphofunctional state and circadian rhythms of the liver under the influence of chronic alcohol intoxication and constant lighting. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22 (23): 13007.
25. Areshidze D.A., Kozlova M.A. Morphofunctional State and Circadian Rhythms of the Liver of Female Rats under the Influence of Chronic Alcohol Intoxication and Constant Lighting. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23 (18): 10744.
26. Tsomaia K., Patarashvil L., Karumidze N., Bebiashvili I., Azmaipharashvili E., Modebadze I., Kordzaia D. Liver structural transformation after partial hepatectomy and repeated partial hepatectomy in rats: A renewed view on liver regeneration. *World Journal of Gastroenterology.* 2020; 26 (27): 3899.
27. Tan H.K., Yates E., Lilly K., Dhanda A.D. Oxidative stress in alcohol-related liver disease. *World journal of hepatology.* 2020; 12 (7): 332.
28. Prasun P., Ginevic I., Oishi K. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease and alcohol related liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6: 4. DOI: 10.21037/tgh-20-125.
29. Sergi C.M., Sergi C.M. Parenchymal GI Glands: *Liver. Pathology of Childhood and Adolescence: An Illustrated Guide.* Springer; 2020: 425–549.
30. Shi Y., Liu Y., Wang S., Huang J., Luo Z., Jiang M., You J. Endoplasmic reticulum-targeted inhibition of CYP2E1 with vitamin E nanoemulsions alleviates hepatocyte oxidative stress and reverses alcoholic liver disease. *Biomaterials.* 2022; 288: 121720.
31. Teschke R., Xuan T.D. Heavy metals, halogenated hydrocarbons, phthalates, glyphosate, cordycepin, alcohol, drugs, and herbs, assessed for liver injury and mechanistic steps. *Frontiers in Bioscience-Landmark.* 2022; 27 (11): 314.
32. Slevin E., Baiocchi L., Wu N., Ekser B., Sato K., Lin E., Meng F. Kupffer cells: Inflammation pathways and cell-cell interactions in alcohol-associated liver disease. *The American Journal of Pathology.* 2020; 190 (11): 2185–2193.
33. Blázovics A. *Alcoholic liver disease. In: Influence of Nutrients, Bioactive Compounds, and Plant Extracts in Liver Diseases.* Academic Press; 2021: 57–82.
34. Nalobin D.S., Suprunenko E.A., Golichenkov V.A. Vliyanie melatonina na differentsirovochnyy potencial kletok Ito pri indutsirovannom fibroze pecheni myshi [Effect of melatonin on differentiation potential of Ito cells in mice with induced liver fibrosis]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2016; 161 (6): 807–811 (in Russian).
35. Greuter T., Malhi H., Gores G.J., Shah V.H. Therapeutic opportunities for alcoholic steatohepatitis and nonalcoholic steatohepatitis: exploiting similarities and differences in pathogenesis. *JCI Insight.* 2017; 2 (17): e95354.
36. Owino S., Contreras-Alcantara S., Baba K., Tosini G. Melatonin signaling controls the daily rhythm in blood glucose levels independent of peripheral clocks. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0148214.
37. Guan Q., Wang Z., Cao J., Dong Y., Chen Y. The role of light pollution in mammalian metabolic homeostasis and its potential interventions: A critical review. *Environmental Pollution.* 2022; 312: 120045.
38. Ozaki M. Cellular and molecular mechanisms of liver regeneration: Proliferation, growth, death and protection of hepatocytes. *Seminars in cell & developmental biology.* 2022; 100: 62–73.
39. Solhi R., Lotfinia M., Gramignoli R., Najimi M., Vosough M. Metabolic hallmarks of liver regeneration. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2021; 32 (9): 731–745.

40. Maitra D., Carter E.L., Richardson R. Oxygen and conformation dependent protein oxidation and aggregation by porphyrins in hepatocytes and light-exposed cells. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 8 (4): 659–682.
41. Contreras-Zentella M.L., Villalobos-García D., Hernández-Muñoz R. Ethanol metabolism in the liver, the induction of oxidant stress, and the antioxidant defense system. *Antioxidants*. 2022; 11 (7): 1258.
42. Sato K., Meng F., Francis H., Wu N., Chen L., Kennedy L., Zhou T., Franchitto A., Onori P., Gaudio E., Glaser S., Alpini G. Melatonin and circadian rhythms in liver diseases: Functional roles and potential therapies. *J Pineal Res*. 2020; 68 (3): e12639.
43. Mierke C.T., Mierke C.T. Lysosomes and Peroxisomes. In: *Cellular Mechanics and Biophysics: Structure and Function of Basic Cellular Components Regulating Cell Mechanics*. Springer; 2020: 277–332.
44. Palmisano B.T., Zhu L., Stafford J.M. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1043: 227–256.
45. Lee C., Kim J., Jung Y. Potential Therapeutic Application of Estrogen in Gender Disparity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Cells*. 2019; 8 (10): 1259.
46. Schmidt-Arras D., Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy. *Journal of hepatology*. 2016; 64 (6): 1403–1415.
47. Dukić M., Radonjić T., Jovanović I., Zdravković M., Todorović Z., Krašnik N. Alcohol, Inflammation, and Microbiota in Alcoholic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (4): 3735.

Received May 29, 2023; accepted June 18, 2023.

#### Information about the authors

**Areshidze David Aleksandrovich**, Candidate of Sciences (Biology), Head of the Laboratory of Cell Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Russian Scientific Centre for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky. 117418, Russia, Moscow, Tsyurupy St., 3; e-mail: labcelpat@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3006-6281>.

**Mikhaleva Lyudmila Mikhailovna**, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Russian Scientific Centre for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky. 117418, Russia, Moscow, Tsyurupy St., 3; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2052-914X>.

**Kakturskiy Lev Vladimirovich**, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Scientific Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Russian Scientific Centre for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky. 117418, Russia, Moscow, Tsyurupy St., 3; e-mail: levkaktur@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7896-2080>.

**Kondashevskaya Marina Vladislavovna**, Doctor of Sciences (Biology), Chief Researcher, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Russian Scientific Centre for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky. 117418, Russia, Moscow, Tsyurupy St., 3; e-mail: histologist77@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8096-5974>.

**Kozlova Mariya Aleksandrovna**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Laboratory of Cell Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Russian Scientific Centre for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky. 117418, Russia, Moscow, Tsyurupy St., 3; e-mail: ma.kozlova2021@outlook.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-2560>.

**Chernikov Valeriy Petrovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cell Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Russian Scientific Centre for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky. 117418, Russia, Moscow, Tsyurupy St., 3; e-mail: 1200555@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3253-6729>.

#### For citation

Areshidze D.A., Mikhaleva L.M., Kakturskiy L.V., Kondashevskaya M.V., Kozlova M.A., Chernikov V.P. Vliyaniye sovmestnogo deystviya postoyannogo osveshcheniya i khronicheskoy alkogol'noy intoksikatsii na ul'trastrukturu gepatotsitov samtsov i samok krysa «Vistar» [Influence of combined effect of constant illumination and chronic alcohol intoxication on hepatocyte ultrastructure in male and female Wistar rats]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 3: 151–166. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-151-166 (in Russian).

УДК 616.34-006.6:616-08-059

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-167-176

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА БЕЛКА ЭКСЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ НУКЛЕОТИДОВ ERCC1 В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

И.А. Богомолова<sup>1</sup>, Д.Р. Долгова<sup>2</sup>, И.И. Антонеева<sup>2,3</sup>, Е.Г. Парменова<sup>2,3</sup>,  
И.Р. Мягдиева<sup>2</sup>, М.А. Уревский<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии»  
ФМБА России, г. Дмитровград, Россия;

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

<sup>3</sup> ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск, Россия

*В настоящее время является актуальным изучение биомаркеров резистентности опухоли к препаратам платины при колоректальном раке. У 35 % пациентов с колоректальным раком I–III стадий после адъювантной полихимиотерапии с использованием платиносодержащих противоопухолевых агентов рецидивы и метастазы возникают в течение первых 5 лет. Резистентность к препаратам платины определяется рядом факторов, в т.ч. повышенной способностью к репарации ДНК.*

*Цель исследования – оценка прогностической роли экспрессии гена ERCC1 в опухолевой ткани при колоректальном раке.*

*Материалы и методы. Изучалась экспрессия гена белка эксцизионной репарации нуклеотидов ERCC1 в опухолевой ткани в качестве прогностического маркера эффективности адъювантной химиотерапии FOLFOX/XELOX у пациентов с колоректальным раком II–IV стадий. Оценивалась взаимосвязь уровня экспрессии ERCC1 в опухолевой ткани с эффективностью химиотерапии, клинической стадией, возрастом, выживаемостью, степенью дифференцировки и наличием мутаций EGFR сигнального пути (NRAS, KRAS, BRAF).*

*Результаты. Экспрессия ERCC1 выявлена в 46,9 % образцов опухолевой ткани и 88,9 % образцов ткани линии резекции. В группе пациентов с гиперэкспрессией ERCC1 в опухоли медиана дожития оказалась достоверно ниже, чем в группе с низкой экспрессией. В опухолях с мутациями NRAS и BRAF экспрессия гена ERCC1 отсутствовала. Не показано различий в группах пациентов в зависимости от стадии, дифференцировки опухоли и наличия мутаций.*

*Выводы. Экспрессия ERCC1 (выше порогового значения 2) в опухоли при колоректальном раке может служить независимым прогностическим фактором резистентности к химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX.*

**Ключевые слова:** ERCC1, колоректальный рак, химиорезистентность.

**Введение.** Колоректальный рак (КРР) – злокачественное заболевание, возникающее в слизистой толстой и прямой кишки. КРР занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости в мире. При этом последние годы отмечается выраженная тенденция к росту. Так, в России заболеваемость КРР с 2008 г. по 2018 г. выросла с 87,6 до 111,6 на 100 тыс. населения [1].

У 35 % пациентов с КРР I–III стадий после адъювантной полихимиотерапии (АХТ) с использованием платиносодержащих противоопухолевых агентов рецидивы и метастазы

возникают в течение первых 5 лет. У значительной части пациентов на III стадии заболевания отдаленные метастазы развиваются в течение года после окончания лечения. Более того, согласно данным ряда исследований эффективность АХТ не установлена и не меняет показателей безрецидивной выживаемости при КРР [2].

Резистентность к препаратам платины определяется рядом факторов, в т.ч. повышенной способностью к репарации ДНК. Поврежденные молекулы ДНК восстанавливаются системой репарации несоответствий. Главная роль в

этой системе принадлежит эксцизионной репарации нуклеотидов, в результате которой устраняются дефекты структуры ДНК. Удаление поврежденного участка ДНК производится гетеродимером, включающим ERCC1 [3, 4].

Показано, что препараты платины имеют более высокую активность при дефиците функции эксцизионной репарации [5].

В настоящее время ERCC1 на основании результатов многочисленных экспериментальных исследований признан маркером резистентности к платиновым препаратам. В то же время, по данным клинических наблюдений, может иметь место обратная зависимость между экспрессией ERCC1 и эффективностью платиносодержащих препаратов [6] либо отсутствие такой зависимости [7].

**Цель исследования.** Оценить прогностическую роль экспрессии гена ERCC1 в опухолевой ткани при колоректальном раке.

**Материалы и методы.** Ретроспективное исследование выполнено на базе ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер г. Ульяновска (ГУЗ УОКОД). Исследуемая группа пациентов имела верифицированный рак толстого кишечника, подтвержденный гистологическим исследованием опухоли до проведения специального лечения. За период 2014–2018 гг. отобрана группа пациентов (n=46), проходивших лечение в ГУЗ УОКОД и подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Описание клинико-морфологических параметров опухоли в исследуемой группе пациентов с КРР представлено в табл. 1. В большинстве случаев опухоль локализовалась в левой половине ободочной кишки и прямой кишке – 80,5 % (n=37), локализация опухоли в правом отделе встречалась в 19,5 % случаев (n=9) (табл. 1). Общее состояние пациентов оценивалось по 4-балльной шкале ECOG и на момент прохождения специального лечения не превышало 2 баллов. Ожидаемая продолжительность жизни у всех пациентов была не менее 12 мес. АХТ по схеме: 5-фторпиримидины + оксалиплатин (FOLFOX/XELOX) – назначалась всем пациентам через 4–6 нед. после операции. Оценка клинической эффективности лечения проводилась каждые 2 мес.

(4 курса FOLFOX / 2 курса XELOX), а также после завершения всех курсов АХТ. План обследования включал общеклинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, кровь на РЭА, СА 19/9, лучевые методы (рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства). При сомнительных результатах стандартных методов обследования выполнялась мультиспиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием. По окончании лечения пациенты находились под динамическим наблюдением врача-онколога с периодическим контрольным обследованием в соответствии со стандартными критериями ВОЗ.

В зависимости от промежутка времени от момента окончания АХТ до прогрессирования заболевания все пациенты были разделены на группы:

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

Время до прогрессирования заболевания определялось как промежуток времени от момента начала наблюдения до даты фиксации рецидива или метастазирования опухоли.

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

Проводилось молекулярно-генетическое исследование FFPE-образцов опухоли методом ПЦР. В качестве биоматериала использовались гистологические срезы опухолей, содержащие не менее 80 % опухолевых клеток. За условную норму принимались срезы с блоков линий резекций этих же опухолей. Выделе-

ние РНК проводилось из срезов опухоли толщиной 10–15 мкм (общей площадью не менее 2 см<sup>2</sup>) с использованием магнитных частиц SileksMagNA (KitKIRFFPE100, ООО «Силекс», г. Москва, Россия). Сразу же после выделения проводилась постановка реакции обратной транскрипции. Для количественной ПЦР использовался набор qPCRMix-HS («Евроген», Россия); для оценки уровня мРНК гена ERCC1 – набор праймеров и зонда TaqMan Gene Expression Assay ERCC1 Hs00157415 (Applied Biosystem, USA). Для нормализации данных применялся ген-референс 18S (набор TaqMan Gene Expression Assay 18S, Hs99999901). Расчет нормализованной экспрессии исследуемого гена проводился на ПО BioRad CFX Manager 3.1.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием программ Microsoft Excel 2010 и BioStat (AnalystSoft Inc., USA). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при  $p < 0,05$ ). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Анализ выживаемости проводился по критерию Каплан – Майера. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Все исследования проводились после одобрения локальным этическим комитетом ИМЭиФК УлГУ (протокол № 9 от 15.09.2017).

Таблица 1  
Table 1

**Характеристика пациентов (n=46) с КРП, включенных в исследование**  
**Characteristics of trial patients with colorectal cancer, n=46**

Показатель Parameter	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пол / sex: – мужской / male – женский / female	22 (47) 24 (53)
Возраст, лет / age, years: – младше 55 / <55 – старше 55 / >55	21 (46) 25 (54)
Стадия заболевания / Disease stage: – II – III – IV	11 (24) 25 (54) 10 (22)
Показатель T / T-value: – T <sub>2</sub> – T <sub>3</sub> – T <sub>4</sub>	2 (4,3) 31 (67,4) 13 (28,3)
Оценка метастатического поражения регионарных лимфоузлов / Metastatic lesions of regional lymph nodes: – N0 – N1 – N2	13 (28,3) 22 (47,8) 11 (23,9)
Локализация опухоли / Tumor localization: – C18 – C19 – C20	29 (63) 3 (6,5) 14 (30,5)

Показатель Parameter	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Степень дифференцировки / Differentiation: – низкодифференцированная G3 / G3, poorly differentiated – умеренно дифференцированная G2 / G2, moderately differentiated – высокодифференцированная G1 / G1, well differentiated	5 (10,9) 26 (56,5) 14 (32,6)
Наличие мутаций EGFR-сигнального пути / Mutations in the EGFR pathway: – NRAS – KRAS – BRAF – дикий тип / wild-type	3 (6,5) 3 (6,5) 16 (34,8) 24 (52,2)

**Результаты.** В результате проведенных исследований экспрессия ERCC1 выявлена только в 46,9 % исследованных образцов опухолевой ткани и 88,9 % образцов ткани линии

резекции. Последнее представляется логичным, поскольку важной функцией гена ERCC1 является поддержание стабильности клеточного генома. Белок ERCC1 выступает как облигатный компонент живой клетки.

Таблица 2  
Table 2

**Показатели экспрессии ERCC1 в опухолевой ткани при КРР в зависимости от клинических характеристик пациентов (Med (Q1–Q3))**

**ERCC1 expression rates in tumor tissue in colorectal cancer according to clinical characteristics of patients (Med (Q1–Q3))**

Наличие мутаций EGFR-сигнального пути Mutations in the EGFR pathway		Стадия КРР Colorectal cancer stage			Степень дифференцировки опухоли Tumor differentiation		
мутации mutations NRAS KRAS BRAF	дикий тип wild-type	II	III	IV	низкодифференцированная poorly differentiated	умеренно дифференцированная moderately differentiated	высокотифференцированная well differentiated
0,381 (0,031–1,044)	0,290 (0,026–2,567)	0,56 (0,38–2,524)	0,04 (0,015–0,609)	0,192 (0,077–2,132)	3,796 (1,960–5,633)	0,04 (0,015–0,609)	0,381 (0,03–1,213)

При этом уровень экспрессии гена ERCC1 в 46,9 % образцов опухоли КРР в целом по всей выборке пациентов составил 0,290 (0,027–1,132), что не отличается от соответствующего уровня в образцах зоны резекции толстой кишки – 0,413 (0,128–1,341) ( $p=0,437$ ).

При оценке уровня транскрипта ERCC1 в опухоли пациентов с мутациями генов EGFR-сигнального пути было установлено, что экспрессия изучаемого гена при диком типе опухоли и при наличии мутаций NRAS, KRAS, BRAF статистически значимо не различается ( $p=0,398$ ). Сравнение уровней экс-

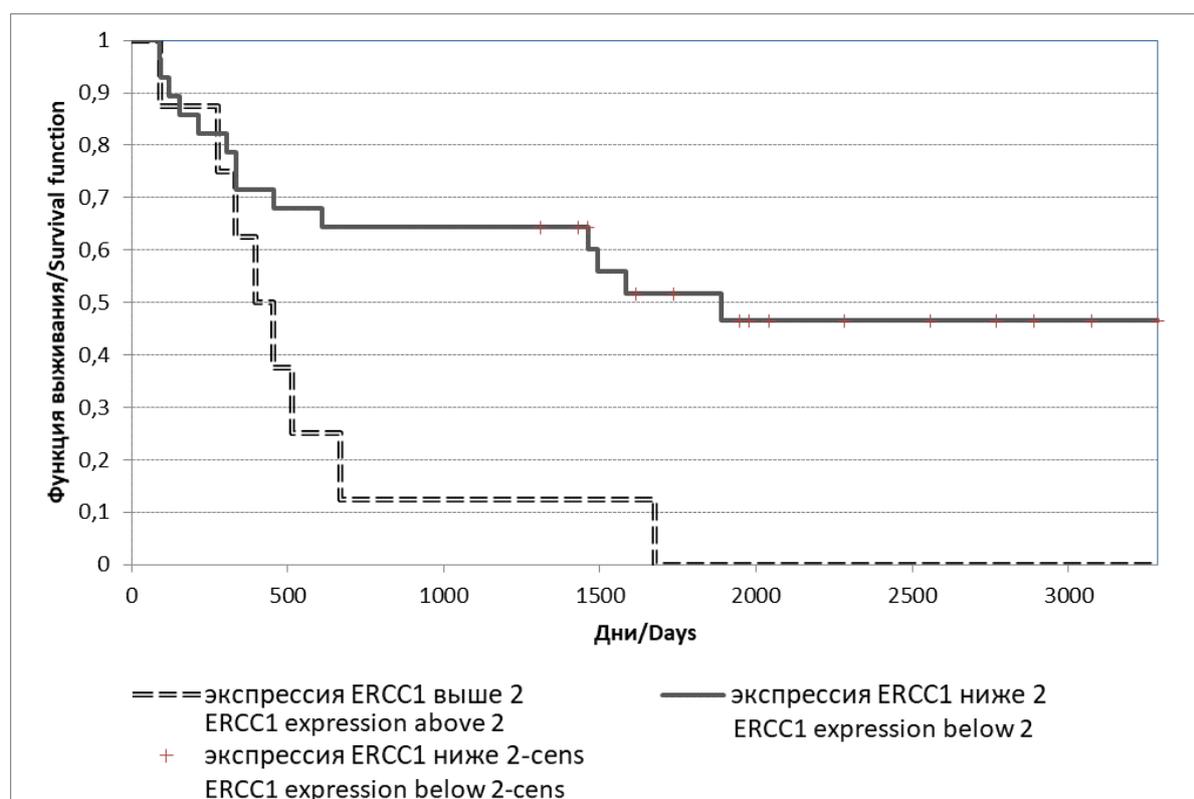
прессии у пациентов на разных стадиях канцерогенеза и с различной степенью дифференцировки опухоли также не выявило достоверных отличий (табл. 2). В группе с низкой дифференцировкой выявлены два случая гиперэкспрессии. В целом при умеренной дифференцировке опухоли экспрессия изучаемого маркера ниже, чем при низкой. Показатели экспрессии ERCC1 в опухолевой ткани при КРП на различных стадиях заболевания имеют широкий диапазон разброса данных. Минимальные значения отмечены при III стадии заболевания, однако различия между группами не являются достоверными (II и III стадии –  $p=0,092$ ; III и IV стадии –  $p=0,210$ ).

Анализ выживаемости пациентов с КРП по критерию Каплан – Майера показал, что в группе с экспрессией ERCC1 в опухоли выше 2 медиана дожития по времени без прогрес-

сирования составила 551 день, что достоверно ниже, чем в группе с низкой экспрессией (медиана – 1887 дней) (log-rank критерий,  $p=0,008$ ).

Уровень экспрессии ERCC1 в опухоли выше 2 был взят как в 5 раз превышающий уровень нормализованной экспрессии в опухоли по отношению к экспрессии гена-рефери. У 10 (22 %) из 46 пациентов наблюдалась гиперэкспрессия ERCC1 (экспрессии гена в опухоли более 2) (рис. 1).

При оценке коэффициента риска наступления рецидива после стандартного лечения FOLFOX/XELOX у пациентов с КРП II–IV стадий можно использовать уровень первоначальной экспрессии ERCC1 в опухолевой ткани, имеющий прогностическое значение в отношении эффективности платиносодержащей ХТ (HR 2,99 (0,958–9,343)).



**Рис. 1.** Кривая выживания по Каплан – Майеру по времени без прогрессирования при колоректальном раке II–IV стадий в зависимости от экспрессии ERCC1 в опухоли

**Fig. 1.** Kaplan-Meier curve without progression in patients with colorectal cancer (stages II–IV), according to ERCC1 expression in the tumor

**Обсуждение.** Объяснение различного клинического течения опухолевого процесса при одном и том же морфологическом типе опухоли становится возможным, если предположить, что имеет место несколько вариантов заболевания, отличающихся по молекулярному патогенезу [8]. Молекулярно-генетическая характеристика опухоли изменяется при прогрессировании заболевания и должна учитываться при выборе схемы лечения так же, как результаты обследования и морфологической верификации.

На сегодня молекулярно-генетические маркеры делят на стандартные (обязательные при выборе противоопухолевой терапии при ряде локализаций) и экспериментальные. ERCC1 (фермент репарации ДНК) является одним из наиболее изученных экспериментальных маркеров.

Известно, что мишенью действия препаратов платины является опухолевая ДНК. На сегодня описано более 17 механизмов платинорезистентности в опухолевых клетках [9, 10].

Предиктивная значимость ERCC1 как маркера резистентности к препаратам платины показана для рака яичников [5, 11, 12].

Данные литературы о прогностической значимости ERCC1 при КРР достаточно противоречивы. При этом следует различать данные об экспрессии белка, получаемые иммуногистохимическим методом [13, 14], и результаты оценки уровня экспрессии гена ERCC1 в опухолевой ткани [15, 16]. Согласно данным, полученным как при изучении опухолевых тканей, так и в культуре клеточных линий, сверхэкспрессия ERCC1 может не коррелировать с клинико-патологическими особенностями колоректального рака, увеличивает радиорезистентность в клетках КРР и может коррелировать / не коррелировать с показателями безрецидивной выживаемости.

**Заключение.** Данный биомаркер чувствительности опухоли к препаратам платины неоднозначно экспрессируется в опухоли при КРР. Не показано различий в группах пациентов в зависимости от стадии, дифференцировки опухоли и наличия мутаций. Экспрессия ERCC1 выше порогового значения 2 в опухоли при КРР может служить независимым прогностическим фактором химиорезистентности к АХТ по схеме FOLFOX/XELOX.

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

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Антонеева И.И.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Парменова Е.Г., Мягдиева И.Р., Уревский М.А.

Статистическая обработка данных: Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Мягдиева И.Р., Уревский М.А.

Анализ и интерпретация данных: Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Парменова Е.Г.

Написание и редактирование текста: Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Парменова Е.Г., Мягдиева И.Р.

#### **Литература**

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236.
2. Laurent-Puig P., Marisa L., Taieb J. Colon cancer molecular subtype intratumoral heterogeneity and its prognostic impact: An extensive molecular analysis of the PETACC-8. *Annals of oncology*. 2018; 29: 60.
3. Beppler G., Kusmartseva I., Sharma S., Gautam A., Cantor A., Sharma A., Simon G. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (29): 4731–4737.
4. Fujii T., Toyooka S., Ichimura K., Fujiwara Y., Hotta K., Soh J. ERCC1 protein expression predicts the response of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008; 59 (3): 377–384.

5. Stevens E.V., Nishizuka S., Antony S., Reimers M., Varma S., Young L., Munson P.J., Weinstein J.N., Kohn E.C., Pommier Y. Predicting cisplatin and trabectedin drug sensitivity in ovarian and colon cancers. *Mol Cancer Ther.* 2008; 7 (1): 10–18.
6. Olausson K.A., Dunant A., Fouret P. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2006; 355 (10): 983–991.
7. Okumura H., Uchikado Y., Setoyama T. Biomarkers for predicting the response of esophageal squamous cell carcinoma to neoadjuvant chemoradiation therapy. *Surg Today.* 2014; 44 (3): 421–428.
8. Houlston R.S. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. *Mol Pathol.* 2001; 54 (4): 206–214.
9. Galluzzi L., Vitale I., Senovilla L. Independent transcriptional reprogramming and apoptosis induction by cisplatin. *Cell Cycle.* 2012; 11 (18): 3472–3480.
10. Borst P., Rottenberg S., Jonkers J. How do real tumors become resistant to cisplatin? *Cell Cycle.* 2008; 7 (10): 1353–1359.
11. Avila M.A. Exploratory analysis of hibrin in advanced ovarion cancer (AOC) patients treated in the phase III OVA-301 trial. *ASCO.* 2013; 5566.
12. Хохлова С.В., Черкасова М.В., Орел Н.Ф., Лимарева С.В. Каким больным раком яичника показана комбинация трабектедина с пегилированным липосомальным доксорубицином. *Вестник РАМН.* 2013; 68 (11): 115–121.
13. Li P., Fang Y.J., Li F. ERCC1, defective mismatch repair status as predictive biomarkers of survival for stage III colon cancer patients receiving oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer.* 2013; 108 (6): 1238–1244.
14. Kim C.Y., Seo S.H., An M.S. ERCC1 as a Predictive Marker for FOLFOX Chemotherapy in an Adjuvant Setting. *Ann Coloproctol.* 2015; 31 (3): 92–97.
15. Huang Y.J., Huang M.Y., Cheng T.L. ERCC1 Overexpression Increases Radioresistance in Colorectal Cancer Cells. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (19): 4798.
16. Jiang H., Li B., Wang F. Expression of ERCC1 and TYMS in colorectal cancer patients and the predictive value of chemotherapy efficacy. *Oncol Lett.* 2019; 18 (2): 1157–1162.

Поступила в редакцию 28.03.2023; принята 11.07.2023.

#### Авторский коллектив

**Богомолова Ирина Александровна** – заведующая химиотерапевтическим отделением, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» ФМБА России. 433507, Россия, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5В; e-mail: 73bogomolova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3331-8632>.

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

**Антонеева Инна Ивановна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; заведующая гинекологическим отделением, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; e-mail: [aii72@mail.ru](mailto:aii72@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

**Парменова Екатерина Геннадьевна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; врач, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; e-mail: [nikolaenkova73@mail.ru](mailto:nikolaenkova73@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6738-8665>.

**Мягдиева Ильсея Ринатовна** – ассистент, аспирант кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [ilseya2015@yandex.ru](mailto:ilseya2015@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3908-0840>.

**Уревский Марк Алексеевич** – студент медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [mark.urevskiy@gmail.com](mailto:mark.urevskiy@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3908-0840>.

**Образец цитирования**

Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Антонева И.И., Парменова Е.Г., Мягдиева И.Р., Уревский М.А. Экспрессия гена белка эксцизионной репарации нуклеотидов ERCC1 в опухолевой ткани как прогностический фактор при колоректальном раке. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 3: 167–176. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-167-176.

**EXPRESSION OF NUCLEOTIDE EXCISION REPAIR PROTEIN ERCC1 IN TUMOR TISSUE AS A PROGNOSTIC FACTOR IN COLORECTAL CANCER**

I.A. Bogomolova<sup>1</sup>, D.R. Dolgova<sup>2</sup>, I.I. Antoneeva<sup>2,3</sup>, E.G. Parmenova<sup>2,3</sup>,  
I.R. Myagdieva<sup>2</sup>, M.A. Urevskiy<sup>2</sup>

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

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

<sup>3</sup> Regional Clinical Oncological Dispensary, Ulyanovsk, Russia

*At present, biomarkers of tumor resistance to platinum drugs in colorectal cancer are of much concern. Relapses and metastases occur in 35 % of patients with colorectal cancer (stages I–III) after adjuvant poly-chemotherapy with platinum-based anticancer drugs within the first 5 years. Resistance to platinum-based drugs is determined by a number of factors, including increased DNA repair capacity.*

*The aim of the study is to evaluate the prognostic role of ERCC1 expression in tumor tissue in colorectal cancer.*

*Materials and Methods. The authors studied the expression of the nucleotide excision repair protein ERCC1 in tumor tissue as a prognostic marker for adjuvant chemotherapy FOLFOX/XELOX in patients with colorectal cancer (stages II–IV). The correlation between ERCC1 expression in tumor tissue and chemotherapy effectiveness, clinical stage, age, survival, differentiation, and EGFR pathway mutations (NRAS, KRAS, BRAF) was assessed.*

*Results. ERCC1 expression was detected in 46.9 % of tumor tissue samples and in 88.9 % of resection line tissue samples. In patients with ERCC1 overexpression, the median survival was significantly lower than in patients with low ERCC1 expression. In tumors with NRAS and BRAF mutations, no ERCC1 expression was observed. No differences were determined in patient according to the disease stage, tumor differentiation, and mutations.*

*Cancer tumors is an independent predictor of FOLFOX/XELOX chemotherapy resistance.*

**Key words:** ERCC1, colorectal cancer, chemotherapy resistance.

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

**Author contributions**

Research concept and design: Bogomolova I.A., Dolgova D.R., Antoneeva I.I.

Literature search, participation in the research study, data processing: Bogomolova I.A., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Parmenova E.G., Myagdieva I.R., Urevskiy M.A.

Statistical data processing: Bogomolova I.A., Dolgova D.R., Myagdieva I.R., Urevskiy M.A.

Data analysis and interpretation: Bogomolova I.A., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Parmenova E.G.

Text writing and editing: Bogomolova I.A., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Parmenova E.G., Myagdieva I.R.

**References**

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (Morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2019. 236 (in Russian).
2. Laurent-Puig P., Marisa L., Taieb J. Colon cancer molecular subtype intratumoral heterogeneity and its prognostic impact: An extensive molecular analysis of the PETACC-8. *Annals of oncology*. 2018; 29: 60.

3. Bepler G., Kusmartseva I., Sharma S., Gautam A., Cantor A., Sharma A., Simon G. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (29): 4731–4737.
4. Fujii T., Toyooka S., Ichimura K., Fujiwara Y., Hotta K., Soh J. ERCC1 protein expression predicts the response of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008; 59 (3): 377–384.
5. Stevens E.V., Nishizuka S., Antony S., Reimers M., Varma S., Young L., Munson P.J., Weinstein J.N., Kohn E.C., Pommier Y. Predicting cisplatin and trabectedin drug sensitivity in ovarian and colon cancers. *Mol Cancer Ther*. 2008; 7 (1): 10–18.
6. Olaussen K.A., Dunant A., Fouret P. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355 (10): 983–991.
7. Okumura H., Uchikado Y., Setoyama T. Biomarkers for predicting the response of esophageal squamous cell carcinoma to neoadjuvant chemoradiation therapy. *Surg Today*. 2014; 44 (3): 421–428.
8. Houlston R.S. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. *Mol Pathol*. 2001; 54 (4): 206–214.
9. Galluzzi L., Vitale I., Senovilla L. Independent transcriptional reprogramming and apoptosis induction by cisplatin. *Cell Cycle*. 2012; 11 (18): 3472–3480.
10. Borst P., Rottenberg S., Jonkers J. How do real tumors become resistant to cisplatin? *Cell Cycle*. 2008; 7 (10): 1353–1359.
11. Avila M.A. Exploratory analysis of hibrin in advanced ovarian cancer (AOC) patients treated in the phase III OVA-301 trial. *ASCO*. 2013; 5566.
12. Khokhlova S.V., Cherkasova M.V., Orel N.F., Limareva S.V. Kakim bol'nym rakom yaichnika pokazana kombinatsiya trabektedina s pegilirovannym liposomal'nym doksorubitsinom [Trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin for patients with ovarian cancer]. *Vestnik RAMN*. 2013; 68 (11): 115–121 (in Russian).
13. Li P., Fang Y.J., Li F. ERCC1, defective mismatch repair status as predictive biomarkers of survival for stage III colon cancer patients receiving oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2013; 108 (6): 1238–1244.
14. Kim C.Y., Seo S.H., An M.S. ERCC1 as a Predictive Marker for FOLFOX Chemotherapy in an Adjuvant Setting. *Ann Coloproctol*. 2015; 31 (3): 92–97.
15. Huang Y.J., Huang M.Y., Cheng T.L. ERCC1 Overexpression Increases Radioresistance in Colorectal Cancer Cells. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (19): 4798.
16. Jiang H., Li B., Wang F. Expression of ERCC1 and TYMS in colorectal cancer patients and the predictive value of chemotherapy efficacy. *Oncol Lett*. 2019; 18 (2): 1157–1162.

Received March 28, 2023; accepted July 11, 2023.

#### Information about the authors

**Bogomolova Irina Aleksandrovna**, Head of the Chemotherapy Department, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency. 433507, Russia, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5B; e-mail: 73bogomolova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3331-8632>.

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

**Antoneeva Inna Ivanovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Oncology and Radiation Diagnostics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; Head of the Gynecological Department, Regional Clinical Oncological Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; e-mail: aii72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

**Parmenova Ekaterina Gennad'evna**, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; Physician, Regional Clinical Oncological Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; e-mail: nikolaenkova73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6738-8665>.

**Myagdieva Il'seya Rinatovna**, Teaching Assistant, Postgraduate Student, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ilseya2015@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3908-0840>.

**Urevskiy Mark Alekseevich**, Student, Medical Department, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: mark.urevskiy@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3908-0840>.

#### For citation

Bogomolova I.A., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Parmenova E.G., Myagdieva I.R., Urevskiy M.A. Ekspresiya gena belka ekstsizionnoy reparatsii nukleotidov ERCC1 v opukholevoy tkani kak prognosticheskiy faktor pri kolorektal'nom rake [Expression of nucleotide excision repair protein ERCC1 in tumor tissue as a prognostic factor in colorectal cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 3: 167–176. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-167-176 (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](mailto:ulsubook@yandex.ru)