

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



# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№2  

---

2024



### 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 14.06.2024.  
Дата выхода в свет 28.06.2024.

Формат 60×84 1/8.  
Усл. печ. л. 20,3. Тираж 500 экз.  
Заказ № 21 /

# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2  
2024

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, 2024

\* 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'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk,  
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'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk,  
L. Tolstoy St., 42.

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

Sent for the press 14.06.2024.  
Date of the press 28.06.2024.

Format 60×84 1/8.  
Print. page 20,3. Circulation is 500 copies.  
Order No. 21 /

# ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

**№ 2**  
**2024**

**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>Галимов Р.Р., Молчанов А.Н., Горгун А.Г., Павлов П.И., Малхасьян М.В.</b> СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕХНОЛОГИЮ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ.....	6
<b>Мухамедзянов Р.Д., Мартынов А.В.</b> СИНАПТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИЛЕПСИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ .....	18
<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА .....</b>	<b>30</b>
<b>Гераскина Л.А., Галаева А.А., Шейхова Р.Д., Фоякин А.В., Максимова М.Ю.</b> НАРУШЕНИЯ ХОДЬБЫ И РАВНОВЕСИЯ КАК МАРКЕРЫ РИСКА ПАДЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА .....	30
<b>Пунина А.А., Грибова Н.П.</b> ПСИХОПАТОЛОГИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА .....	47
<b>Ермолаева И.Ю., Разин В.А., Нестеров А.С.</b> ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ .....	58
<b>Соснина В.С., Симонова Ж.Г.</b> ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСПЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ.....	66
<b>Маринова О.А., Трубникова Л.И.</b> ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ, УРОВНЕЙ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 И ЕЕ ИНГИБИТОРА-1 У ПАЦИЕНТОК С ПОЛИКИСТОЗНЫМИ ЯИЧНИКАМИ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ.....	78
<b>Ивачев А.С., Митрошин А.Н., Боярченко Е.М., Ивачева Н.А.</b> ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ГРЫЖИ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ.....	90
<b>Куштова Л.Б., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В.</b> ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ.....	108
<b>БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ .....</b>	<b>119</b>
<b>Урядова Г.Т., Русецкая Н.Ю.</b> ВЛИЯНИЕ ТАБАЧНЫХ ИЗДЕЛИЙ И ЭЛЕКТРОННЫХ КУРИТЕЛЬНЫХ УСТРОЙСТВ НА РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ КУРИЛЬЩИКОВ.....	119
<b>Андрянов А.И., Кравченко Е.В., Смирнова Г.А., Михайлов А.А.</b> ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ ПРИ ПОВЫШЕННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ .....	128
<b>Комлягина Т.Г., Гульятеева В.В., Зинченко М.И., Урюмцев Д.Ю., Брызгалова Е.А., Мельников В.Н.</b> ВЛИЯНИЕ СТАТИЧЕСКОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И РАСТЯЖИМОСТЬ АРТЕРИЙ У ПОДРОСТКОВ-СПОРТСМЕНОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ПЛАВАНИЕМ И ЛЫЖНЫМИ ГОНКАМИ .....	143
<b>Юрова Е.В., Расторгуева Е.В., Белобородов Е.А., Погодина Е.С., Фомин А.Н., Саенко Ю.В.</b> СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДНЫХ ТОКСИНОВ – ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ И НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ.....	155
<b>Демяшкин Г.А., Угурчиева Д.И., Якименко В.А., Вадохин М.А.</b> ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА В МОДЕЛИ ОСТРОГО ПОСТЛУЧЕВОГО ПАНКРЕАТИТА .....	166

# CONTENTS

<b>REVIEWS .....</b>	<b>6</b>
<b>Galimov R.R., Molchanov A.N., Gorgun A.G., Pavlov P.I., Malkhas'yan M.V.</b> MODERN VIEW ON RADIOFREQUENCY DENERVATION OF RENAL ARTERIES.....	6
<b>Mukhamedzyanov R.D., Martynov A.V.</b> SYNAPTIC MECHANISMS OF EPILEPSY: CONTEMPORARY VIEW .....	18
<b>CLINICAL MEDICINE .....</b>	<b>30</b>
<b>Geraskina L.A., Galaeva A.A., Sheykova R.D., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu.</b> IMPAIRED GAIT AND BALANCE DISORDERS AS RISK MARKERS FOR FALLS IN CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA .....	30
<b>Punina A.A., Gribova N.P.</b> PSYCHOPATHOLOGY OF EMOTIONAL SPHERE IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA.....	47
<b>Ermolaeva I.Yu., Razin V.A., Nesterov A.S.</b> FUNCTIONAL CHANGES IN THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROME DURING ANTIFUNGAL THERAPY .....	58
<b>Sosnina V.S., Simonova Zh.G.</b> CHARACTERISTICS OF DYSPEPTIC SYNDROME IN HEMODIALYSIS PATIENTS .....	66
<b>Marinova O.A., Trubnikova L.I.</b> CHARACTERISTICS OF FOLLICULAR FLUID MORPHOLOGY AND LEVELS OF MATRIX METALLOPROTEINASE-1 AND ITS INHIBITOR-1 IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIES IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY .....	78
<b>Ivachev A.S., Mitroshin A.N., Boyarchenko E.M., Ivacheva N.A.</b> PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS AND POSTOPERATIVE HERNIAS AFTER CESAREAN SECTION.....	90
<b>Kushtova L.B., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kozel' Yu.Yu., Dmitrieva V.V., Kozyuk O.V.</b> PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CERTAIN GROWTH FACTORS AND THEIR RECEPTORS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA .....	108
<b>BIOLOGICAL SCIENCES .....</b>	<b>119</b>
<b>Uryadova G.T., Rusetskaya N.Yu.</b> EFFECT OF TOBACCO AND ELECTRONIC CIGARETTES ON HEART RATE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM IN SMOKERS .....	119
<b>Andriyanov A.I., Kravchenko E.V., Smirnova G.A., Mikhaylov A.A.</b> FUNCTIONAL FOOD PROSPECTS FOR INCREASED EXERCISE .....	128
<b>Komlyagina T.G., Gulyaeva V.V., Zinchenko M.I., Uryumtsev D.Yu., Bryzgalova E.A., Melnikov V.N.</b> EFFECT OF STATIC PHYSICAL ACTIVITY ON CENTRAL HEMODYNAMICS AND ARTERIAL DISTENSIBILITY IN ADOLESCENT ATHLETES INVOLVED IN SWIMMING AND CROSS-COUNTRY SKIING .....	143
<b>Yurova E.V., Rastorgueva E.V., Beloborodov E.A., Pogodina E.S., Fomin A.N., Saenko Yu.V.</b> COMPARATIVE ANALYSIS OF MECHANISMS OF ACTION OF PEPTIDE TOXINS, INHIBITORS OF CALCIUM AND SODIUM CHANNELS, UNDER ISCHEMIA/REPERFUSION .....	155
<b>Demyashkin G.A., Ugurchieva D.I., Yakimenko V.A., Vadyukhin M.A.</b> CHARACTERISTICS OF ENDOCRINE COMPONENT OF PANCREAS AFTER ADMINISTRATION OF N-ACETYLCYSTEINE IN THE MODEL OF ACUTE RADIATION-INDUCED PANCREATITIS .....	166

## ОБЗОРЫ

УДК 616.136.7

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-6-17

### СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕХНОЛОГИЮ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Р.Р. Галимов<sup>1</sup>, А.Н. Молчанов<sup>2</sup>, А.Г. Горгун<sup>1</sup>,  
П.И. Павлов<sup>1</sup>, М.В. Малхасьян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск, Россия;

<sup>2</sup> БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск, Россия

*Артериальная гипертензия на сегодняшний день остается одной из важнейших проблем здравоохранения и играет ведущую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Несмотря на значительные успехи современной антигипертензивной фармакотерапии, у 10 % всей популяции пациентов с повышенным артериальным давлением отмечается экстремально низкая чувствительность к основным лекарственным препаратам, направленным на его коррекцию. По данным крупных клинических исследований, риск инфаркта миокарда, инсульта и других основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данных лиц с резистентной формой артериальной гипертензии в несколько раз выше, чем у пациентов с контролируемыми цифрами артериального давления.*

*Цель настоящей работы – анализ научной литературы по вопросам истории развития, эффективности и безопасности применения методики катетерной радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной формой артериальной гипертензии.*

*В качестве источников информации использовались данные электронных библиотек Pubmed, eLIBRARY и др.*

*Результаты клинических исследований показывают, что у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, в отличие от больных с контролируемыми цифрами артериального давления, отмечается более выраженная симпатическая активность. Гиперактивность этой части нервной системы может быть одним из основных патогенетических факторов, играющих ведущую роль в механизме формирования резистентности к фармакотерапии. Таким образом, радиочастотная ренальная денервация, являясь одним из методов модуляции тонуса симпатической нервной системы, представляет особый интерес.*

**Ключевые слова:** ренальная денервация, резистентная артериальная гипертензия, абляция.

**Введение.** Радиочастотная денервация почечных артерий (ДПА) – эндоваскулярный метод лечения резистентной к фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ), основанный на абляции периваскулярных симпатических нервов радиочастотным током со стороны эндотелия. Мнения практикующих врачей и ученых разных стран об эффективности и целесообразности предложенного 20 лет назад метода ДПА претерпевали кардинальные изменения. Результаты экспериментальных,

а чуть позже и первых клинических исследований, демонстрировавших высокую эффективность данной технологии, стимулировали активное развитие метода. Однако опубликованные в 2014 г. результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) Symplicity HTN-3, не выявившие значимой разницы в степени снижения артериального давления (АД) между группами, заметно уменьшили интерес к ДПА [1, 2]. В последние годы опубликованы данные РКИ с усовершенство-

ванными дизайном SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED, доказывающие, что технология радиочастотной ренальной денервации может быть одним из безопасных ключевых компонентов в повышении эффективности лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) [3–5].

**Цель исследования.** Обзор и анализ научной литературы по вопросам радиочастотной денервации почечных артерий как перспективного метода в комплексном лечении резистентной артериальной гипертензии.

**Материалы и методы.** Изучены научные публикации, касающиеся истории развития, клинической эффективности и безопасности технологии радиочастотной ДПА, в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed и др. Проанализированы обзоры клинических исследований.

**Результаты и обсуждение.** Применение радиочастотной эндоваскулярной ДПА в качестве альтернативного метода лечения артериальной гипертензии было предложено американскими инженерами Howard Levin и Mark Gelfand в 2003 г. Авторы обосновывали свою концепцию тремя клиническими наблюдениями, показывающими ключевую роль функционального состояния симпатической нервной системы (СНС) в патогенезе АГ. Они указывали, во-первых, на гиперактивацию симпатической нервной системы у пациентов с АГ; во-вторых, на результаты клинических исследований, выявивших снижение активности СНС после двусторонних ренальных денерваций. Эти клинические наблюдения и результаты исследований демонстрировали, что почки играют важную роль в регуляции симпатической активности [6, 7]. Третье наблюдение основывалось на гистологической картине строения почечных артерий, в адвентиции которых находилось большое количество афферентных и эфферентных волокон СНС [8]. Таким образом, радиочастотная деструкция периваскулярных почечных нервов изнутри просвета сосуда предлагалась как малоинвазивный аналог хирургической симпатэктомии [2, 9].

В 2005 г. при поддержке компании Medtronic начались первые доклинические исследования. После ряда двухлетних экспериментальных работ более чем на 300 разных жи-

вотных была продемонстрирована относительная безопасность и эффективность радиочастотной ДПА. Начиная с 2007 г. с целью подтверждения профиля безопасности методики ДПА всем подопытным животным делали ангиографию артерий почек до, сразу после и через 6 мес. после катетерной аблации и осуществляли гистологическую оценку срезов почечных артерий [10]. Полученные ангиографические результаты исследований демонстрировали отсутствие каких-либо осложнений со стороны интимы (гиперплазии, диссекции, стеноза) в местах воздействия системы для катетерной аблации на почечные артерии. Гистологическая картина показывала, что основные изменения после ДПА отмечались только в адвентициальной оболочке в виде фиброза нервных волокон, гиперплазии эпинеурия и перинеурия [11]. Таким образом, после подтверждения высокого профиля безопасности в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах технология радиочастотной ДПА была разрешена к применению на людях.

Впервые технологию радиочастотной ДПА на человеке 6 июня 2007 г. в Мельбурне испытал доктор Rob Whitbourn, положив начало клиническим исследованиям в этой области. Первое клиническое исследование длилось 2 года и включало 50 пациентов с резистентной АГ из 5 центров Австралии и Европы. Результаты исследования, опубликованные в 2009 г. в журнале *Lancet*, показывали, что через 12 мес. наблюдения после ДПА среднее значение АД снизилось с 177/101 до 150/84 мм рт. ст., а уровень норадреналина уменьшился на 47 %. За время исследования было зарегистрировано одно осложнение в виде диссекции почечной артерии, не требовавшее дополнительных вмешательств [12].

В 2011 г. опубликованы одногодичные результаты первого крупного нерандомизированного многоцентрового исследования Symplicity HTN-1, а в 2013 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов в Амстердаме представлены результаты этого исследования после трехлетнего наблюдения. В исследование было включено 153 пациента с РАГ со средним исходным АД 176/98 мм рт. ст., кото-



рым была выполнена радиочастотная ДПА с использованием моноэлектродного катетера Symplicity Ardian Renal Denervation System. По данным исследования, через 1 год после ДПА было зарегистрировано достоверное снижение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на 25 и 11 мм соответственно [9, 13]. Показатели САД и ДАД через 2 года (исследование проведено на 105 пациентах) снизились на 32 и 14 мм рт. ст. соответственно. Через 3 года данные наблюдения были доступны для 88 пациентов. В группе после денервации почечных артерий САД и ДАД снизились на 32 и 14 мм рт. ст. соответственно. Общий показатель ответа составил 80 % (определялся как снижение САД на  $\geq 10$  мм) через 1 год, 82 % через 2 года и 93 % через 3 года. Осложнения отмечены у четырех пациентов: одна диссекция почечной артерии и три псевдоаневризмы бедренной артерии [14].

Следующим РКИ по изучению ДПА было Symplicity HTN-2, которое включало 106 пациентов из более чем 20 центров Европы, Новой Зеландии и Австралии. Все пациенты случайным образом были распределены в группу почечной денервации ( $n=52$ ) и группу контроля ( $n=54$ ). У 49 пациентов (94 %), которым была проведена почечная денервация, и у 51 (94 %) из контрольной группы оценивали первичную конечную точку через 6 мес. Измерения САД и ДАД у пациентов после почечной денервации показали снижение на 32 и 12 мм рт. ст. (среднее – 23/11, исходный уровень 178/96 мм рт. ст.,  $p < 0,0001$ ). В контрольной группе показатели АД остались неизменными (изменение 1/0 мм рт. ст., среднее – 21/10, исходное значение 178/97 мм рт. ст.,  $p=0,77$  систолическое и  $p=0,83$  диастолическое). Данные суточного мониторинга АД через 6 мес. также продемонстрировали снижение среднего АД в группе с ДПА на 11/7 мм рт. ст. (среднее – 15/11,  $p=0,006$  для изменения САД,  $p=0,014$  для изменения ДАД), в то время как в контрольной группе средние значения АД практически не изменились (изменение -3/-1 мм рт. ст., среднее – 19/12,  $p=0,51$  для систолического,  $p=0,75$  для диастолического). Осложнений, связанных с

катетерной денервацией почечных артерий, в исследовании не зарегистрировано [2, 15, 16].

Таким образом, первые крупные клинические исследования демонстрировали многообещающие результаты для лечения резистентных к антигипертензивной фармакотерапии пациентов. Методика катетерной радиочастотной ДПА получала все большее распространение [17–19].

С января 2012 г. существует международный открытый регистр – Global Symplicity Registry (GSR), целью которого является оценка безопасности и эффективности ДПА в течение 5 лет после процедуры [20, 21]. Регистр в совокупности должен включить данные 5000 пациентов, которым проводилась ДПА в более чем 300 мировых центрах с помощью разных поколений катетеров Symplicity. На сегодняшний день в нем зарегистрировано более 3000 пациентов [22].

В 2014 г. были представлены данные слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования Symplicity HTN-3, проведенного в 88 центрах США с включением 535 пациентов. Участники РКИ были случайным образом разделены на группу с радиочастотной ДПА и группу с полной имитацией процедуры, в которой катетер с радиочастотным электродом устанавливался в просвете почечных артерий, но аблации не проводилось. Первичной конечной точкой исследования было измерение офисного АД через 6 мес., не выявившее достоверного различия в снижении САД между группами (оно составило 2,39 мм рт. ст.,  $p=0,26$ ). Вторичной конечной точкой было принято определение САД по данным суточного мониторинга через 6 мес. – разница результатов между группами также была незначимой и составила 1,96 мм рт. ст. ( $p=0,98$ ) [23, 24].

Неожиданные противоречивые результаты Symplicity HTN-3 значительно снизили интерес к денервации почечных артерий как в научной, так и в практической среде [25]. Однако даже в этом исследовании показана абсолютная безопасность катетерной ДПА. В течение длительного времени возможные причины такого результата обсуждались в литературе [26]. После тщательного анализа ис-



следования эксперты пришли к выводам, что основными возможными факторами плохого антигипертензивного эффекта стали неудачный дизайн РКИ, недостаточный опыт специалистов, выполнявших процедуру ДПА, отсутствие проработанных критериев отбора пациентов, а также невозможность контролировать режим приема антигипертензивных препаратов после проведенной катетерной аблации [27–29].

Таким образом, РКИ Symplicity HTN-3, несмотря на свои неудачные результаты, сформировало основные задачи для исследователей, связанные с дальнейшим поиском предикторов эффективности технологии ДПА и определением дополнительных критериев отбора пациентов. От начала использования катетерной ДПА до 2014 г. основным предиктором эффективности было исходное значение АД [20, 30]. К сегодняшнему времени продемонстрирована связь эффективного ответа с техническими аспектами самой технологии: локализация мест аблации в почечной артерии, количество точек денервации, а также типы устройств для ДПА [31–33]. Последние клинические исследования также показывают прямую зависимость реакции АД на почечную симпатическую денервацию от степени жесткости артериальной стенки [34].

Долгое время выбор оптимального дизайна радиочастотной денервации и целевых участков артерий для аблации оставался спорным. К настоящему моменту накоплено достаточно экспериментальных и клинических результатов, чтобы утверждать, что ДПА должна быть проведена максимально полно, по всей длине ствола почечной артерии с вовлечением проксимальных сегментов ее крупных ветвей [35–37].

Важно отметить, что еще до публикации результатов Symplicity HTN-3, основываясь на предыдущих РКИ, поддерживаемых компанией Medtronic, другие производители тоже занимались разработкой и продвижением своих устройств для радиочастотной ДПА. Одно из таких – баллонный катетер с 8 электродами на поверхности для биполярной аблации в почечных артериях Vessix Renal Denervation System (Boston Scientific, США). Первичные ре-

зультаты по данному устройству были представлены в исследовании REDUCE-HTN. Более чем в 20 международных центрах было выполнено 146 процедур денервации почечных артерий с помощью катетера Vessix RDS. Шестимесячные результаты клинического исследования показали высокий уровень безопасности процедуры: только у одного пациента (0,7 %) баллонная ДПА осложнилась стенозом почечной артерии, потребовавшим стентирования. Кроме того, был отмечен довольно высокий уровень эффективности: через 6 мес. после процедуры офисное САД снизилось на 24,6 мм рт. ст., ДАД – на 10,3 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ), через 1 год САД снизилось на 29,6 мм рт. ст., ДАД – на 13,6 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ), через 2 года снижение САД и ДАД составляло 27,1 и 11,2 мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,0001$ ) [38, 39].

В 2015 г. компанией Medtronic запущен многоцентровой проект SPYRAL HTN, включивший два похожих друг на друга дизайна РКИ. Основным отличием этих исследований явилось изучение эффекта снижения АД после ДПА на фоне отсутствия (SPYRAL HTN-OFF MED) и применения антигипертензивной фармакотерапии (SPYRAL HTN-ON MED). Впервые у всех пациентов исследования для денервации почечных артерий использовался гибкий четырехэлектродный катетер нового поколения Symplicity Spyral [40].

В РКИ SPYRAL HTN-OFF MED (Pivotal) 331 пациент был рандомизирован на группу с катетерной ДПА ( $n=166$ ) и группу с полной имитацией процедуры ( $n=165$ ). По результатам лечения разница между группами через 3 мес. по суточному САД составляла -3,9 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), а по офисному САД – -6,7 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). За период наблюдения не зарегистрировано никаких серьезных осложнений, связанных с устройством или процедурой денервации [41]. В данное исследование не были изначально включены пациенты с офисным САД более 180 мм рт. ст., что и явилось, вероятнее всего, причиной небольшой разницы снижения АД между группами, так как исходное высокое САД является одним из главных предикторов эффективности ДПА [42]. Также в исследовании SPYRAL HTN-OFF MED

(Pivotal) было выявлено, что у пациентов с ДПА реже возникали гипертонические кризы, требующие немедленного применения антигипертензивных препаратов, по сравнению с контрольной группой [43].

Изначально SPYRAL HTN-ON MED включал 80 пациентов, которые были рандомизированы на 2 группы: после ДПА ( $n=38$ ) и с имитацией процедуры ( $n=42$ ). Через три года разница в снижении САД между группами составила  $-10,0$  мм рт. ст. (95 % ДИ от  $-16,6$  до  $-3,3$ ;  $p=0,0039$ ), а разница значений среднего ДАД –  $-5,9$  мм рт. ст. (95 % ДИ от  $-10,1$  до  $-1,8$ ;  $p=0,0055$ ) [44, 45]. В исследовании не было выявлено краткосрочных или долгосрочных проблем с профилем безопасности, связанных с денервацией почек [46]. Сейчас продолжается набор пациентов для расширенного исследования SPYRAL HTN-ON MED, целью которого является рандомизация еще 260 пациентов.

Таким образом, данные последних РКИ подтверждают эффективность и безопасность вновь возрождающейся методики катетерной радиочастотной почечной денервации. Неутешительные результаты исследования SYMPPLICITY HTN-3, опубликованные более 9 лет назад, стимулировали множество дополнительных изысканий, направленных на понимание того, как улучшить технику катетерной денервации почечных артерий.

В опубликованном в сентябре 2021 г. позиционном документе Европейского общества гипертонии денервация почек рассматривается как третий, дополнительный вариант лечения пациентов с АГ наряду с изменением образа жизни и приемом лекарственных препаратов, направленных на коррекцию АД [47].

В сентябре 2022 г. совет Европейского общества кардиологов по гипертонии объявил о необходимости снова привлечь внимание кардиологического сообщества к ДПА в свете новых данных и подготовил заявление о клиническом консенсусе совместно с Европейской ассоциацией чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств (EAPCI). Документ был опубликован в Европейском кардиологическом журнале в феврале 2023 г. и содержал ос-

новные общие рекомендации, касающиеся катетерной ДПА [48]:

– ДПА может использоваться у взрослых пациентов с неконтролируемой резистентной артериальной гипертензией, определяемой как систолическое офисное АД  $\geq 140$  мм рт. ст. или диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст., подтвержденной суточным амбулаторным САД  $\geq 130$  мм рт. ст., принимающих 3 или более антигипертензивных препарата (включая диуретик) и с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ)  $\geq 40$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

– ДПА может быть возможным вариантом лечения у пациентов, которые не могут переносить антигипертензивные препараты в долгосрочной перспективе и которые выражают предпочтение пройти ДПА в рамках совместного процесса принятия решений.

В марте 2023 г. международной группой ученых из Европы и США было опубликовано первое практическое руководство по денервации почечных артерий для медицинских работников, занимающихся лечением АГ [49].

В июне 2023 г. Европейское общество гипертонии опубликовало обновленные клинические рекомендации по лечению АГ, в которых ДПА рассматривается как вариант лечения пациентов с неконтролируемым, несмотря на применение комбинированной терапии антигипертензивными препаратами, АД, а также в случаях, когда медикаментозное лечение вызывает серьезные побочные эффекты и снижает качество жизни [50].

**Заключение.** Несмотря на то что за время существования технологии радиочастотной катетерной ДПА отношение к ней во многом неоднократно менялось, на сегодняшний день накопленные научные знания и рандомизированные клинические исследования не оставляют сомнений в ее эффективности и безопасности. Пройдя нелегкий путь своего развития, радиочастотная ДПА смогла занять свою нишу в кардиологии как дополнительный вариант лечения артериальной гипертензии наряду с изменением образа жизни и приемом антигипертензивных препаратов.

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

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Галимов Р.Р., Молчанов А.Н., Горгун А.Г.

Литературный поиск: Галимов Р.Р., Молчанов А.Н., Горгун А.Г., Малхасьян М.В.

Написание и редактирование текста: Галимов Р.Р., Молчанов А.Н., Горгун А.Г., Павлов П.И.

**Литература**

1. *Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., Матчин Ю.Г.* Новые возможности ренальной денервации. Терапевтический архив. 2020; 6 (92): 84–88.
2. *Stuart M.* Masterminds of Ardian: An Interview With Inventors Mark Gelfand and Howard Levin. Start-Up. 2011.
3. *Kandzari D., Böhm M., Mahfoud F.* Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 2018; 391 (10137): 2346–2355.
4. *Bohm M., Kario K., Kandzari D.E., Mahfoud F.* SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2020; 2 (395): 1444–1451.
5. *Mahfoud F., Kandzari D.E., Kario K., Townsend R.R., Weber M.A., Schmieder R.E., Tsioufis K., Pocock S., Dimitriadis K., Choi J.W., East C., D'Souza R., Sharp A.S.P., Ewen S., Walton A., Hopper I., Brar S., McKenna P., Fahy M., Bohm M.* Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2022; 399 (10333): 1401–1410.
6. *Esler M.D., Lambert G., Jennings G.* Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences. *J Hypertens Suppl.* 1990; 8: 53–57.
7. *Esler M.D.* The 2010 Paton Lecture. The sympathetic nervous system through the ages: From Thomas Willis to resistant hypertension. *Exp Physiol.* 2011; 96: 611–622.
8. *Atherton D.S., Deep N.L., Mendelsohn F.O.* Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study. *Clin Anat.* 2012; 25: 628–633.
9. *Гапон Л.И., Микова Е.В., Савельева Н.Ю., Копылова Л.Н.* Гипотензивный эффект радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Клиническая практика. 2017; 3 (31): 3–9.
10. *Marian K., Zarins Z.D.* Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. *Clin Res Cardiol.* 2011; 100 (12): 1095–1101.
11. *Schlaich M.P., Krum H., Sobotka P.A., Esler M.D.* Renal denervation and hypertension. *Am J Hypertens.* 2011; 24 (6): 635–642.
12. *Krum H., Schlaich M., Whitbourn R.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009; 373 (9671): 1275–1281.
13. *Symplcity HTN-1 Investigators.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011; 57 (5): 911–917.
14. *Krum H., Schlaich M.P., Böhm M.* Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplcity HTN-1 study. *Lancet.* 2014; 383 (9917): 622–629.
15. *Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A.* Symplcity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplcity HTN- 2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376 (9756): 1903–1909.
16. *Esler M.D., Böhm M., Sievert H.* Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36-month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2014; 35 (26): 1752–1759.
17. *Brachmann J., Schnupp S., Blüm B.* Renal Denervation: A New Approach to an Old Problem. *Card Electrophysiol Clin.* 2012; 4 (3): 447–454.
18. *Kara K., Bruck H., Kahlert P., Plicht B., Mahabadi A.A., Konorza T., Erbel R.* Renale Denervierung: Atueller Stand und Perspektiven. *Herz.* 2012; 37 (7): 746–753.
19. *Mafeld S., Vasdev N., Haslam P.* Renal denervation for treatment-resistant hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2012; 6 (6): 245–258.

20. *Mahfoud F.* Predictors of nonresponse to renal denervation in a real world population of patients with uncontrolled hypertension: Analysis of the Global SYMPLICITY Registry. *EuroPCR*. 2014.
21. *Bohm M.* Global SYMPLICITY Registry Investigators. Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global SYMPLICITY registry. *J Hypertens*. 2016; 34: 2480–2486.
22. *Schmieder R.E., Mahfoud F., Mancía G., Narkiewicz K., Ruilope L., Hutton D.W., Cao K.N., Hettrick D.A., Fahy M., Schlaich M.P., Böhm M., Pietzsch J.B.* Clinical event reductions in high-risk patients after renal denervation projected from the global SYMPLICITY registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2023; 9 (6): 575–582.
23. *Bhatt D.L., Kandzari D.E., O’Neill W.W.* A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370 (15): 1393–1401.
24. *Bakris G.L., Townsend R.R., Flack J.M., Brar S.J.* SYMPLICITY HTN-3 Investigators. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1314–1321.
25. *Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Oparilet S.* Blood pressure lowering effect of renal sympathetic denervation or placebo? building expectations for Symplicity-HTN 3. *Blood Press*. 2013; 22 (5): 279–281.
26. *Al-Fakhouri A., Efeovbokhan N., Nakhla R., Khouzam R.N.* Renal denervation in the treatment of resistant hypertension: Dead, alive or surviving? *Rev Port Cardiol*. 2016; 35 (10): 531–538.
27. *Luscher T.F., Mahfoud F.* Renal nerve ablation after SYMPLICITY HTN-3: confused at the higher level? *Eur. Heart J*. 2014; 35 (26): 1706–1711.
28. *Schmieder R.E.* Hypertension: How should data from SYMPLICITY HTN-3 be interpreted? *Nat. Rev. Cardiol*. 2014; 11 (7): 375–376.
29. *Kandzari D., Bhatt D., Brar S.* Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *European Heart Journal*. 2015; 36 (4): 219–227.
30. *Mahfoud F., Bakris G., Bhatt D.L.* Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2016; 38 (2): 93–100.
31. *Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V.* Failure of renal denervation in symplicity HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. *J. Hypertens*. 2015; 33 (suppl. 1): e108.
32. *Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V.* Denervation of the distal renal arterial branches versus conventional main renal artery treatment: a randomised controlled trial for treatment of resistant hypertensio. *J. Hypertens*. 2017; 35 (2): 369–375.
33. *Пекарский С.Е., Баев А.Е., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С.* Анатомически оптимизированная дистальная ренальная денервация – стойкий гипотензивный эффект в течение 3 лет после вмешательства. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020; 3 (24): 98–107.
34. *Fengler K., Rommel K.P., Kriese W., Kresoja K.P., Blazek S., Obradovic D., Feistritzer H.J., Lücke C., Gutberlet M., Desch S., Thiele H., Lurz P.* Assessment of arterial stiffness to predict blood pressure response to renal sympathetic denervation. *EuroIntervention*. 2022; 18 (8): e686–e694.
35. *Sakakura K., Ladich E., Cheng Q., Otsuka F., Yahagi K., Fowler D.R., Kolodgie F.D., Virmani R., Joner M.* Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (7): 635–643.
36. *Mahfoud F., Tunev S., Ewen S., Cremers B., Ruwart J., Schulz-Jander D., Linz D., Davies J., Kandzari D.E., Whitbourn R., Böhm M., Melder R.J.* Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (16): 1766–1775.
37. *Kandzari D.E., Mahfoud F., Bhatt D.L.* Confounding factors in renal denervation trials: Revisiting old and identifying new challenges in trial design of device therapies for hypertension. *Hypertension*. 2020; 76 (5): 1410–1417.
38. *Sievert H., Schofer J., Ormiston J., Hoppe U.C., Meredith I.T., Walters D.L., Azizi M., Diaz-Cartelle J., Cohen-Mazor M.* Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. *EuroIntervention*. 2015; 10 (10): 1213–1220.

39. Sievert H., Schofer J., Ormiston J., Hope U.C., Meredith I.T. Bipolar Radiofrequency Renal Denervation with the Vessix Catheter in Patients with Resistant Hypertension: 2-year Results from the REDUCE-HTN Trial. *J Hum Hypertens.* 2017; 31 (5): 366–368.
40. Kandzari D.E., Kario K., Mahfoud F. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J.* 2016; 171: 82–91.
41. Böhm M., Kario K., Kandzari D.E., Mahfoud F. SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2020; 2 (395): 1444–1451.
42. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017; 390: 2160–2170.
43. Weber M.A., Schmieder R.E., Kandzari D.E., Townsend R.R., Mahfoud F., Tsioufis K., Kario K., Pocock S., Tatakis F., Ewen S., Choi J.W., East C., Lee D.P., Ma A., Cohen D.L., Wilensky R., Devireddy C.M., Lea J.P., Schmid A., Fahy M., Böhm M. Hypertension urgencies in the SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal trial. *Clin Res Cardiol.* 2022; 111 (11): 1269–1275.
44. Kandzari D., Böhm M., Mahfoud F. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 2018; 391 (10137): 2346–2355.
45. Mahfoud F., Kandzari D.E., Kario K., Townsend R.R., Weber M.A., Schmieder R.E., Tsioufis K., Pocock S., Dimitriadis K., Choi J.W., East C., D'Souza R., Sharp A.S.P., Ewen S., Walton A., Hopper I., Brar S., McKenna P., Fahy M., Böhm M. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2022; 399 (10333): 1401–1410.
46. Вахрушев А.Д., Емельянов И.В., Лебедев Д.С., Алиева А.С. Радиочастотная ренальная денервация: технические аспекты различных методов и безопасность. *Артериальная гипертензия.* 2020; 5 (26): 543–551.
47. Schmieder R.E., Mahfoud F., Mancia G. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens.* 2021; 39: 1733–1741.
48. Barbato E., Azizi M., Schmieder R.E. Renal Denervation in the Management of Hypertension in Adults: A Clinical Consensus Statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2023; 44 (15).
49. Roland Schmieder, Michel Burnier, Cara East, Konstantinos Tsioufis, Sean Delaney. Renal Denervation: A Practical Guide for Health Professionals Managing Hypertension. *Interventional Cardiology.* 2023; 18: e06.
50. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023; 41.

Поступила в редакцию 16.10.2023; принята 28.02.2024.

#### Авторский коллектив

**Галимов Рустам Рамисович** – врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница». 628012, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; e-mail: gtr-86@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3619-9483>.

**Молчанов Андрей Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; e-mail: amolchanov432@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7656-891X>.

**Горгун Алесь Григорьевич** – врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница». 628012, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; e-mail: alesgorgun@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2776-7725>.

**Павлов Прохор Игоревич** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница». 628012, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; e-mail: proxor73@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8506-9651>.

**Малхасьян Максим Викторович** – врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница». 628012, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; e-mail: mmv086@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2912-3808>.

#### Образец цитирования

Галимов Р.Р., Молчанов А.Н., Горгун А.Г., Павлов П.И., Малхасьян М.В. Современный взгляд на технологию радиочастотной денервации почечных артерий. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 2: 6–17. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-6-17.

## MODERN VIEW ON RADIOFREQUENCY DENERVATION OF RENAL ARTERIES

R.R. Galimov<sup>1</sup>, A.N. Molchanov<sup>2</sup>, A.G. Gorgun<sup>1</sup>, P.I. Pavlov<sup>1</sup>, M.V. Malkhas'yan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia;

<sup>2</sup>Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

*Today, arterial hypertension is one of the most important health problems. It is also the main cause of cardiovascular complications and death. Despite significant success of modern antihypertensive pharmacotherapy, 10 % of the entire patient population with high blood pressure have extremely low sensitivity to core drugs aimed at BP correction. According to large clinical studies, the risk of myocardial infarction, stroke and other adverse cardiovascular outcomes in individuals with resistant hypertension is several times higher than in patients with controlled blood pressure.*

*The purpose of this work is to analyze scientific literature on the history of development, effectiveness and safety of catheter radiofrequency denervation of renal arteries in patients with resistant arterial hypertension. The authors used articles from Pubmed, eLIBRARY, etc. for their analysis.*

*The results of clinical studies show that patients with resistant arterial hypertension, in contrast to patients with controlled blood pressure, have more pronounced sympathetic activity. Hyperactivity of this part of the nervous system may be one of the main pathogenetic factors causing development of resistance to pharmacotherapy. Thus, radiofrequency renal denervation, modulating the tone of the sympathetic nervous system, is of particular interest.*

**Key words:** renal denervation, resistant arterial hypertension, ablation.

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

#### Author contributions

Research concept and design: Galimov R.R., Molchanov A.N., Gorgun A.G.

Literature search: Galimov R.R., Molchanov A.N., Gorgun A.G., Malkhas'yan M.V.

Text writing and editing: Galimov R.R., Molchanov A.N., Gorgun A.G., Pavlov P.I.

#### References

1. Agaeva R.A., Danilov N.M., Shchelkova G.V., Matchin Yu.G. Novye vozmozhnosti renal'noy denervatsii [New opportunities of renal denervation]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 6 (92): 84–88 (in Russian).
2. Stuart M. Masterminds of Ardian: An Interview With Inventors Mark Gelfand and Howard Levin. *Start-Up*. 2011.
3. Kandzari D., Böhm M., Mahfoud F. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018; 391 (10137): 2346–2355.

4. Böhm M., Kario K., Kandzari D.E., Mahfoud F. SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020; 2 (395): 1444–1451.
5. Mahfoud F., Kandzari D.E., Kario K., Townsend R.R., Weber M.A., Schmieder R.E., Tsioufis K., Pocock S., Dimitriadis K., Choi J.W., East C., D'Souza R., Sharp A.S.P., Ewen S., Walton A., Hopper I., Brar S., McKenna P., Fahy M., Böhm M. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022; 399 (10333): 1401–1410.
6. Esler M.D., Lambert G., Jennings G. Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences. *J Hypertens Suppl*. 1990; 8: 53–57.
7. Esler M.D. The 2010 Paton Lecture. The sympathetic nervous system through the ages: From Thomas Willis to resistant hypertension. *Exp Physiol*. 2011; 96: 611–622.
8. Atherton D.S., Deep N.L., Mendelsohn F.O. Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study. *Clin Anat*. 2012; 25: 628–633.
9. Gapon L.I., Mikova E.V., Savel'eva N.Yu., Kopylova L.N. Gipotenzivnyy effekt radiochastotnoy denervatsii pochechnykh arteriy u patsientov s rezistentnoy arterial'noy gipertoniey [Anti-hypertensive effect of renal arteries radiofrequency denervation in patients with resistant arterial hypertension]. *Klinicheskaya praktika*. 2017; 3 (31): 3–9 (in Russian).
10. Marian K., Zarins Z.D. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. *Clin Res Cardiol*. 2011; 100 (12): 1095–1101.
11. Schlaich M.P., Krum H., Sobotka P.A., Esler M.D. Renal denervation and hypertension. *Am J Hypertens*. 2011; 24 (6): 635–642.
12. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009; 373 (9671): 1275–1281.
13. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011; 57 (5): 911–917.
14. Krum H., Schlaich M.P., Böhm M. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014; 383 (9917): 622–629.
15. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376 (9756): 1903–1909.
16. Esler M.D., Böhm M., Sievert H. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36-month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014; 35 (26): 1752–1759.
17. Brachmann J., Schnupp S., Blüm B. Renal Denervation: A New Approach to an Old Problem. *Card Electrophysiol Clin*. 2012; 4 (3): 447–454.
18. Kara K., Bruck H., Kahlert P., Plicht B., Mahabadi A.A., Konorza T., Erbel R. Renale Denervierung: Atueller Stand und Perspektiven. *Herz*. 2012; 37 (7): 746–753.
19. Mafeld S., Vasdev N., Haslam P. Renal denervation for treatment-resistant hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2012; 6 (6): 245–258.
20. Mahfoud F. Predictors of nonresponse to renal denervation in a real world population of patients with uncontrolled hypertension: Analysis of the Global SYMPLICITY Registry. *EuroPCR*. 2014.
21. Böhm M. Global SYMPLICITY Registry Investigators. Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global SYMPLICITY registry. *J Hypertens*. 2016; 34: 2480–2486.
22. Schmieder R.E., Mahfoud F., Mancia G., Narkiewicz K., Ruilope L., Hutton D.W., Cao K.N., Hettrick D.A., Fahy M., Schlaich M.P., Böhm M., Pietzsch J.B. Clinical event reductions in high-risk patients after renal denervation projected from the global SYMPLICITY registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2023; 9 (6): 575–582.
23. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370 (15): 1393–1401.
24. Bakris G.L., Townsend R.R., Flack J.M., Brar S.J. SYMPLICITY HTN-3 Investigators. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1314–1321.



25. Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Oparilet S. Blood pressure lowering effect of renal sympathetic denervation or placebo? building expectations for Symplicity-HTN 3. *Blood Press.* 2013; 22 (5): 279–281.
26. Al-Fakhouri A., Efevbokhan N., Nakhla R., Khouzam R.N. Renal denervation in the treatment of resistant hypertension: Dead, alive or surviving? *Rev Port Cardiol.* 2016; 35 (10): 531–538.
27. Luscher T.F., Mahfoud F. Renal nerve ablation after SYMPLICITY HTN-3: confused at the higher level? *Eur. Heart J.* 2014; 35 (26): 1706–1711.
28. Schmieder R.E. Hypertension: How should data from SYMPLICITY HTN-3 be interpreted? *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11 (7): 375–376.
29. Kandzari D., Bhatt D., Brar S. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *European Heart Journal.* 2015; 36 (4): 219–227.
30. Mahfoud F., Bakris G., Bhatt D.L. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J.* 2016; 38 (2): 93–100.
31. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V. Failure of renal denervation in symplicity HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. *J. Hypertens.* 2015; 33 (suppl. 1): e108.
32. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V. Denervation of the distal renal arterial branches versus conventional main renal artery treatment: a randomised controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2017; 35 (2): 369–375.
33. Pekarskiy S.E., Baev A.E., Fal'kovskaya A.Yu., Sitkova E.S. Anatomicheski optimizirovannaya distal'naya renal'naya denervatsiya – stoykiy gipotenzivnyy effekt v techenie 3 let posle vmeshatel'stva [Anatomically optimized distal renal denervation – sustained blood pressure lowering efficacy during 3 years after the intervention]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2020; 3 (24): 98–107 (in Russian).
34. Fengler K., Rommel K.P., Kriese W., Kresoja K.P., Blazek S., Obradovic D., Feistritzer H.J., Lücke C., Gutberlet M., Desch S., Thiele H., Lurz P. Assessment of arterial stiffness to predict blood pressure response to renal sympathetic denervation. *EuroIntervention.* 2022; 18 (8): e686–e694.
35. Sakakura K., Ladich E., Cheng Q., Otsuka F., Yahagi K., Fowler D.R., Kolodgie F.D., Virmani R., Joner M. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (7): 635–643.
36. Mahfoud F., Tunev S., Ewen S., Cremers B., Ruwart J., Schulz-Jander D., Linz D., Davies J., Kandzari D.E., Whitbourn R., Böhm M., Melder R.J. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66 (16): 1766–1775.
37. Kandzari D.E., Mahfoud F., Bhatt D.L. Confounding factors in renal denervation trials: Revisiting old and identifying new challenges in trial design of device therapies for hypertension. *Hypertension.* 2020; 76 (5): 1410–1417.
38. Sievert H., Schofer J., Ormiston J., Hoppe U.C., Meredith I.T., Walters D.L., Azizi M., Diaz-Cartelle J., Cohen-Mazor M. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. *EuroIntervention.* 2015; 10 (10): 1213–1220.
39. Sievert H., Schofer J., Ormiston J., Hope U.C., Meredith I.T. Bipolar Radiofrequency Renal Denervation with the Vessix Catheter in Patients with Resistant Hypertension: 2-year Results from the REDUCE-HTN Trial. *J Hum Hypertens.* 2017; 31 (5): 366–368.
40. Kandzari D.E., Kario K., Mahfoud F. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J.* 2016; 171: 82–91.
41. Böhm M., Kario K., Kandzari D.E., Mahfoud F. SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2020; 2 (395): 1444–1451.
42. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017; 390: 2160–2170.
43. Weber M.A., Schmieder R.E., Kandzari D.E., Townsend R.R., Mahfoud F., Tsioufis K., Kario K., Poock S., Tatakis F., Ewen S., Choi J.W., East C., Lee D.P., Ma A., Cohen D.L., Wilensky R., Devired-

- dy C.M., Lea J.P., Schmid A., Fahy M., Bohm M. Hypertension urgencies in the SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal trial. *Clin Res Cardiol.* 2022; 111 (11): 1269–1275.
44. Kandzari D., Bohm M., Mahfoud F. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 2018; 391 (10137): 2346–2355.
45. Mahfoud F., Kandzari D.E., Kario K., Townsend R.R., Weber M.A., Schmieder R.E., Tsioufis K., Pocock S., Dimitriadis K., Choi J.W., East C., D'Souza R., Sharp A.S.P., Ewen S., Walton A., Hopper I., Brar S., McKenna P., Fahy M., Bohm M. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2022; 399 (10333): 1401–1410.
46. Vakhrushev A.D., Emel'yanov I.V., Lebedev D.S., Alieva A.S. Radiochastotnaya renal'naya dener-vatsiya: tekhnicheskie aspekty razlichnykh metodov i bezopasnost' [Radiofrequency renal artery dener-vation: Technical issues of different approaches and safety]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2020; 5 (26): 543–551 (in Russian).
47. Schmieder R.E., Mahfoud F., Mancia G. European Society of Hypertension position paper on renal de-ner-vation 2021. *J Hypertens.* 2021; 39: 1733–1741.
48. Barbato E., Azizi M., Schmieder R.E. Renal Denervation in the Management of Hypertension in Adults: A Clinical Consensus Statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2023; 44 (15).
49. Roland Schmieder, Michel Burnier, Cara East, Konstantinos Tsioufis, Sean Delaney. Renal Denervation: A Practical Guide for Health Professionals Managing Hypertension. *Interventional Cardiology.* 2023; 18: e06.
50. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023; 41.

Received October 16, 2023; accepted February 28, 2024.

### Information about the authors

**Galimov Rustam Ramisovich**, Doctor of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, District Clinical Hospital. 628012, Russia, Khanty-Mansiysk, Kalinin St., 40; e-mail: grr-86@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3619-9483>.

**Molchanov Andrey Nikolaevich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Hospital Surgery, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira St., 40; e-mail: amolchanov432@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7656-891X>.

**Gorgun Ales' Grigor'evich**, Doctor of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, District Clinical Hospital. 628012, Russia, Khanty-Mansiysk, Kalinin St., 40; e-mail: alesgorgun@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2776-7725>.

**Pavlov Prokhor Igorevich**, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, District Clinical Hospital. 628012, Russia, Khanty-Mansiysk, Kalinin St., 40; e-mail: proxor73@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8506-9651>.

**Malkhas'yan Maksim Viktorovich**, Surgeon, Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, District Clinical Hospital. 628012, Russia, Khanty-Mansiysk, Kalinin St., 40; e-mail: mmv086@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2912-3808>.

### For citation

Galimov R.R., Molchanov A.N., Gorgun A.G., Pavlov P.I., Malkhas'yan M.V. Sovremennyy vzglyad na tekhnologiyu radiochastotnoy dener-vatsii pochechnykh arteriy [Modern view on radiofrequency denervation of renal arteries]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskoy zhurnal.* 2024; 2: 6–17. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-6-17 (in Russian).

УДК 612

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-18-29

## СИНАПТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИЛЕПСИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Р.Д. Мухамедзянов, А.В. Мартынов

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
г. Казань, Россия

*Цель работы – проанализировать возможные механизмы реализации иктальной активности на синаптическом уровне при эпилепсии.*

*Материалы и методы. Поиск литературных источников проводился по базам данных Pubmed, CyberLeninka, Google Scholar.*

*Результаты. Разнообразие патофизиологических механизмов эпилепсии создает затруднения в лечении примерно трети пациентов, у которых иктальная активность не подавляется традиционными фармакологическими средствами.*

*Усиление влияния глутамата может быть следствием повышения его концентрации в межклеточном пространстве из-за нарушения его обратного захвата при дисфункции транспортеров EAATs. Возбуждающие влияния могут усиливаться также за счет нарушения экспрессии белка целевого соединения коннексина 43 (Cx43) в синаптической щели и внутреннего выпрямляющего калиевого канала 4.1 (Kir 4.1), что увеличивает внеклеточную концентрацию  $K^+$  и глутамата и, соответственно, вызывает гипервозбудимость нейронов.*

*К аналогичному эффекту приводят нарушения нейрональных, глиальных или нейронально-глиальных взаимодействий. Это происходит при нарушениях в работе ионотропных или метаботропных рецепторов из-за аномальной экспрессии астроцитарных переносчиков глутамата и/или сбоя в работе нейрональных или астроцитарных ферментов.*

*Одним из белков, участвующих в эпилептогенезе, является аквапорин (AQP4). Измененная экспрессия AQP4 потенциально влияет на обратный захват калия с помощью Kir 4.1 и обратный захват глутамата, снижая экспрессию транспортера глутамата EAAT2. Также AQP4 может взаимодействовать с рецептором глутамата mGluR5.*

*Уменьшение ГАМКергических сигналов может быть результатом уменьшения числа ГАМКергических нейронов при заболеваниях глии и опухолях. Кроме того, из-за снижения плазмалеммальной экспрессии котранспортера хлорида KCC2 и увеличения экспрессии NKCC1 (Na-K-2Cl-котранспортера) происходит повышение внутриклеточной концентрации ионов  $Cl^-$ , вследствие чего ГАМК начинает выполнять деполаризирующую, возбуждающую роль.*

*Выводы. Патофизиологические механизмы возникновения эпилепсии могут стать мишенью при разработке новых лекарственных препаратов с противосудорожным эффектом.*

**Ключевые слова:** эпилепсия, иктальный, синапс, глутамат, ГАМК.

**Введение.** Эпилепсия является хроническим заболеванием головного мозга, от которого страдают около 50–65 млн чел. во всем мире. Этиология ее разнообразна и включает генетические факторы, метаболические нарушения, травмы мозга и др. Для эпилепсии характерны повторяющиеся припадки (генерализованные и парциальные) либо абсансы, возникающие в результате неконтролируемых электрических разрядов в различных участках мозга, а также потери сознания. Симптомы вызваны абберантным синхронизированным

возбуждением нейронов, обусловленным дисбалансом возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии. Помимо нейронов глиальные клетки также участвуют в патогенезе эпилепсии [1, 2].

Порядка 47–68 % пациентов заболевают эпилепсией до 15-летнего возраста. Нет существенной разницы в распространенности патологии у женщин и мужчин. Различают генерализованные и фокальные формы. У 60 % пациентов диагностируется фокальная эпилепсия. От 15 % до трети случаев эпилепсии не

поддается медикаментозному контролю, и таких больных нередко направляют на хирургическое лечение, которое представлено резекционными (удаление эпилептогенного очага), стимуляционными методами и дисконнекцией [3, 4].

Изобретение в 1912 г. фенобарбитала стало настоящим прорывом в лечении эпилепсии, избавив примерно 2/3 пациентов от приступов. Тем не менее медикаментозное лечение оставшихся больных представляет собой значительную проблему, и многие современные исследования сосредоточены на поиске способов ослабления гиперсинхронного разряда, а также на попытках объяснить, как изменения внутренней активности нейронов вызывают подобный разряд [2].

Существующие затруднения в терапии эпилепсии требуют ревизии современных представлений о патофизиологических механизмах эпилепсии, реализуемых на уровне синаптической передачи.

**Цель исследования.** Изучение и анализ последних опубликованных данных, освещающих проблему нарушения нормальной синаптической передачи при эпилепсии.

**Материалы и методы.** Поиск статей для литературного обзора проводился по базам данных <https://scholar.google.com/>; <https://cyberleninka.ru/>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Отбирались статьи, находящиеся в открытом доступе. Предпочтения отдавались статьям, опубликованным в последние 5–10 лет. Дублирующие и малоинформативные статьи отсеивались. Всего для обзора было взято 32 статьи.

**Патогенез эпилепсии.** Эпилепсия – это неврологическая патология, для которой характерны повторяющиеся неспровоцированные припадки. На развитие эпилепсии влияют генетические факторы [4]. W. Losher et al. условно выделяют три фазы эпилептогенеза: 1) кратковременное событие (черепно-мозговая травма и др.); 2) латентный период (продолжительный при опухоли, энцефалите, краткий при инсульте, травме), который длится до возникновения хронических неспровоцированных приступов; 3) усугубление тяжести состояния после появления молекулярно-кле-

точных изменений. Также выделяют идиопатическую эпилепсию, развивающуюся без видимых причин [5, 6].

В настоящее время считается, что главной причиной развития эпилептического припадка является нарушение процессов возбуждения и торможения в нервной ткани. Процессы возбуждения реализуются за счет глутаматергической системы. Высвобождение глутамата приводит к деполяризации постсинаптического нейрона вследствие взаимодействия с инотропными AMPA- и NMDA-рецепторами. Это продолжается до захвата глутамата астроцитами и переработки его в глутамин, который не оказывает описанного эффекта. При нарушении механизмов элиминации глутамата его концентрация повышается в синаптических щелях определенных (эпилептогенных) участков мозга, приводя к эксайтоксичности, повреждению и гибели нервных клеток. Повышенная концентрация глутамата определялась в гиппокампе пациентов, страдающих эпилепсией, до начала и во время приступа. Для некоторых фармакорезистентных форм эпилепсии характерно нарушение удаления глутамата из синаптической щели, что ставит вопрос о необходимости назначения переносчиков глутамата таким пациентам. В частности, цефтриаксон может усиливать экспрессию белка-транспортера EAAT-2 (excitatory aminoacid transporters), осуществляющего захват глутамата [7].

**Генетические причины эпилепсии.** Разнообразные патофизиологические механизмы эпилепсии связаны с различной этиологией данного заболевания. Так, идиопатическая эпилепсия обычно обусловлена генетическими мутациями, проявляющимися нарушением работы ионных каналов и регуляторных белков. Гистологическое исследование тканей пациентов с эпилепсией показало нарушение активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, экспрессии изоформы 2 котранспортера хлорида калия (KCC2), активности калиевых и никотиновых ацетилхолиновых каналов [6, 8]. Отсутствие эффективной работы котранспортера хлорида калия KCC2 может менять динамику уровней хлорида и калия при повторной активации ГАМКергических синапсов при возбуждении

интернейронов [8]. Нарушения в работе белков, участвующих в синаптической передаче сигнала, приводят к повышенной возбудимости и эпилептическим припадкам [9]. Генетические мутации генов белков, которые регулируют работу  $K^+$ -каналов, приводят к повышенной склонности к возникновению судорог. Эпилепсия, развившаяся в результате повреждения мозга, является следствием работы многообразных патофизиологических механизмов, нарушающих функционирование нейронов и синаптическую передачу [10]. При болезни Александера, вызванной мутацией в астроцит-специфическом гене глиального фибриллярного кислого белка GFAP, снижается экспрессия транспортеров глутамата и, соответственно, обратный захват глутамата, из-за чего у пациента развиваются судороги [11].

**Роль ионной динамики в патофизиологии эпилепсии.** Высвобождаемые глией при повреждении нервной ткани матриксные металлопротеиназы (ММП) способны ухудшать состояние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), способствуя инфильтрации мозга сывороточными белками. Сывороточный альбумин активирует передачу сигнала рецептора  $TGF\beta 1$  в астроцитах, вследствие чего снижается мембранная экспрессия внутреннего выпрямляющего калиевого канала 4.1 ( $Kir 4.1$ ), транспортера возбуждающих аминокислот 2 (EAAT2) и белка щелевого соединения коннексина 43 (Cx43). Также меняется транспортировка и экспрессия аквапорина 4 (AQP4). Указанные процессы приводят к повышению внеклеточной концентрации калия и глутамата, что способствует гипервозбудимости нейронов. Экспортер хлора KCC2 и котранспортер  $Na^+/K^+/Cl^-$  (NKCC1, импортер хлора) поддерживают низкую концентрацию внутриклеточного хлора, необходимого для ингибирования активности ГАМКергической трансмиссии. Освобождаемый глией фактор BDNF снижает мембранную экспрессию KCC2, вызывая активацию рецептора ГАМК типа A ( $ГАМК_A-R$ ), что в свою очередь приводит к гипервозбуждению в эпилептогенном очаге. Также следует упомянуть о цитокинах, высвобождаемых из реактивированной глиии, кото-

рые способны увеличивать постсинаптическую плотность рецепторов AMPA и, соответственно, усиливать возбуждающую нейротрансмиссию. Таким образом, в результате описанных процессов возникает гипервозбудимость в межнейрональной передаче и судороги из-за нарушения буферизации ионов калия, хлора и глутамата, а также из-за дисбаланса возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии [2].

В исследовании Д.С. Синяка и соавт. тестировалось влияние частичной блокады  $Na^+K^+$ -помпы на исчезновение преиктальной (относящейся к припадку) активности. Авторы использовали аппликацию оубаина для блокады  $Na^+K^+$ -помпы. Такая обработка приводила к уменьшению амплитуды и продолжительности тормозных постсинаптических токов при записи токов методом пэтч-кламп. Таким образом, исчезала преиктальная активность без влияния на саму иктальную активность [12].

Изменения в астроцитарных каналах (при различных повреждениях) играют решающую роль в эпилептогенезе, и одним из ключевых белков, участвующих в этих процессах, является аквапорин (AQP4). Неправильная субклеточная локализация AQP4 существенно влияет на гипервозбудимость нейронов. AQP4 экспрессируется в астроцитах, усиливаясь на их концах, способствуя двунаправленному транспорту воды в ответ на осмотические градиенты. Аквапорин поддерживает водный гомеостаз, облегчая выведение внеклеточных веществ. Измененная экспрессия AQP4 потенциально влияет на обратный захват калия с помощью  $Kir 4.1$ . У мышей с нокаутом гена AQP4 отмечается повышенный порог приступа, предположительно связанный с увеличенным объемом экстрацеллюлярного пространства. Кроме того, у мышей, лишенных AQP4, снижалась экспрессия транспортера глутамата GLT-1 (аналог EAAT2). Также AQP4 может взаимодействовать с рецептором глутамата mGluR. Скорее всего, активация mGluR5 служит компенсаторным механизмом во время эпилептогенеза, что согласуется с активацией AQP4, наблюдаемой при хронической эпилепсии [13].

При височной мезиальной эпилепсии со склерозом гиппокампа заметную роль в эпилептогенезе может играть потеря связи через щелевые соединения астроцитов, при которой нарушается нормальное субклеточное распределение концевое белка коннексина Cx43 и усиливается С-концевое фосфорилирование его сайтов, влияющих на проницаемость каналов. Эти изменения связаны с нарушением проницаемости ГЭБ и экстравазацией альбумина [14]. Ухудшение соединений астроцитов способствует гипервозбудимости нейронов из-за нарушения пространственной буферизации ионов калия и глутамата, так как снижение связи ограничивает поставку энергетических метаболитов и препятствует распространению ионов кальция, ослабляя инициацию и синхронизацию активности нейронов [2].

**Нарушение переноса глутамата в синаптических соединениях.** Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе. Он участвует в процессах обучения, познания, памяти, внимания, эмоциональной деятельности. Процессы высвобождения, действия и обратного захвата происходят во внеклеточном пространстве (синаптической щели). Глутамат высвобождается из пресинаптического окончания глутаматергического нейрона кальций-зависимым образом и попадает в синаптическую щель, где взаимодействует с ионотропными и метаботропными рецепторами глутамата. Астроцитарные и нейрональные транспортеры обратным захватом удаляют глутамат, предотвращая перевозбуждение нейронов. В астроцитах глутамат превращается в глутамин с помощью глутаминсинтетазы. Затем глутамин снова транспортируется в глутаматергические нейроны, превращается в глутамат и цикл повторяется. Таким образом, в регулировании цикла «глутамат – глутамин» участвуют нейроны и астроциты. В ГАМКергических нейронах глутамат может превращаться в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) с помощью глутаматдекарбоксилазы, которая затем упаковывается в везикулы для высвобождения. ГАМК относится к основным тормозным нейромедиаторам в мозге и в норме находится в балансе с глутаматом. Из-

быток глутамата и/или недостаточность ГАМК приводят к перевозбуждению центральной нервной системы и возникновению судорог. К дисфункции глутаматергического механизма при эпилепсии приводят нарушения нейрональных, глиальных или нейронально-глиальных взаимодействий. Это происходит в результате нарушений в работе ионотропных или метаботропных рецепторов из-за аномальной экспрессии астроцитарных переносчиков глутамата и/или сбоя в работе нейрональных или астроцитарных ферментов [15].

Постсинаптические ионотропные рецепторы глутамата AMPA (3-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) имеют решающее значение для реализации быстрой возбуждающей нейротрансмиссии, тогда как рецепторы NDMA (N-метил-D-аспартат) опосредуют большую часть медленных постсинаптических возбуждающих потенциалов, необходимых для глобальной обработки информации. Большинство быстрых синаптических передач осуществляется либо посредством пресинаптической регуляции высвобождения глутамата, либо за счет постсинаптического усиления или ослабления нейрональных связей в синапсах через изменение в локализации, количестве и составе субъединиц рецептора AMPAR. Таким образом, нейроны могут усиливать или ослаблять свои реакции на возбуждающий сигнал. Синаптическое ремоделирование способно приводить к дестабилизации нейронов и далее к перестройке нейронной сети и гипервозбудимости, связанной с эпилепсией [16]. В иктальную фазу (припадка) уровень глутамата во внеклеточной жидкости увеличивается, а агонисты глутаматных рецепторов (домоат) вызывают судороги у людей и животных, в то время как антагонисты NDMA, AMPA и кайната (дополнительный рецептор глутамата) подавляют судороги [17]. Следовательно, роль рецепторов глутамата в генезе судорог можно считать доказанной.

Опосредованная глутаматом синаптическая передача сигнала контролируется транспортерами EAAT1 и EAAT2, расположенными на астроцитах. Изменение функциональной активности транспортеров глутамата

приводит к его избыточному внеклеточному накоплению, что вызывает эксайтотоксичность и судороги. EAAT1 преимущественно экспрессируется на ранних этапах онтогенеза, в то время как EAAT2 – в основном у взрослых людей [18].

Нарушение выработки глутаминсинтетазы (превращает глутамат в глутамин) может стать причиной высокого уровня межклеточного глутамата в иктальный и интериктальный периоды. Дефицит и дисфункция астроцитарной глутаминсинтетазы в некоторых областях мозга ассоциированы с несколькими видами эпилепсии, включая устойчивую к лечению мезиальную височную эпилепсию (МВЭ), неокортикальную эпилепсию и эпилепсию, связанную с глиобластомой. Экспериментальное ингибирование/удаление глутаминсинтетазы вызывает синдром, напоминающий МВЭ, с характерными спонтанными, рецидивирующими приступами в гиппокампе, потерей нейронов гиппокампа и коморбидными депрессивно-подобными симптомами [19]. Глутаматсинтетаза важна для метаболизма аммиака, и недостаток астроцитарного фермента приводит к увеличению содержания аммиака в мозге. Аммиак нейротоксичен и в высоких концентрациях может вызывать судороги. Поскольку глутамин является предшественником синтеза нейротрансмиттера глутамата и ГАМК, астроцитарная глутаминсинтетаза является ключевым игроком в регуляции возбуждающей и тормозной передачи в мозге, а также может рассматриваться в качестве потенциальной мишени для терапии эпилепсии в будущем [20]. Введение антагониста глутаминсинтетазы метионинсульфоксимины (МСО) в различные отделы мозга крыс провоцировало иктальную активность. У всех животных, которым вводили МСО в энторинально-гиппокампальную область, наблюдались повторяющиеся судороги, особенно сильные в первые 3 дня введения препарата. Инфузия МСО в ворота зубчатой извилины приводила к наибольшему общему числу судорог за 3-недельный период наблюдения. Место ингибирования глутаминсинтетазы определяло характер и временную динамику повторных припадков [21].

**ГАМКергические механизмы эпилепсии.** Снижение ингибирующих уровней ГАМК также способно увеличивать риски возникновения судорожной активности. ГАМК является основным источником торможения в ЦНС. ГАМКергические входы снижают возбудимость нейронной сети и синхронизируют деятельность нейронов. Усиление ГАМКергической передачи в некоторых случаях облегчало судороги, вызывая синхронизацию, распространяющуюся по соседним нейронным сетям. Изменение ГАМКергической функции ухудшает синаптическую пластичность и нарушает сетевую организацию и распространение сигналов в мозге, оказывая влияние не только на тормозные, но и на возбуждающие процессы и интернейроны [22].

При повреждении глии при глиомах высвобождаются ММП, дезинтегрин, металлопротеиназы с тромбоспондиновыми мотивами, которые способны разрушать защитный слой перинейрональных сетей, вызывая преимущественную гибель ГАМКергических нейронов. Перинейрональные сети играют роль изолятора наподобие миелиновых оболочек вокруг аксонов, позволяя быстрым импульсным интернейронам повышать физиологическую скорость срабатывания. Повреждение перинейрональных сетей объясняет дисбаланс возбуждения-торможения при некоторых формах эпилепсии [23]. Большинство перитуморальных оставшихся нейронов демонстрируют повышенную внутриклеточную концентрацию ионов  $Ca^{2+}$  и, следовательно, деполяризующую возбуждающую реакцию ГАМК. В этих нейронах значительно снижается плазмалеммальная экспрессия котранспортера хлорида  $KCC2$ , которая устанавливает низкий уровень  $Ca^{2+}$ , необходимый для ГАМК- $R$ -опосредованного ингибирования нейронов. В то же время экспрессия  $NKCC1$  ( $Na$ - $K$ - $2Cl$ -котранспортер) увеличивается в 1,5 раза. В конечном итоге увеличение возбуждающих и снижение тормозных сигналов приводят к электрографическим и поведенческим судорогам [24, 25].

**Метаболические пути активации иктальной активности.** После поглощения астроцитами глутамат может превращаться в глу-



тамин с помощью глутаминсинтетазы и выделяться в интерстициальное пространство, где он захватывается нейронами и снова используется для синтеза глутамата с помощью фосфат-активируемой глутаминазы (цикл «глутамат – глутамин») или синтезируется в ГАМК в ГАМКергических нейронах под действием глутаматдекарбоксилазы [2]. Некоторая часть астроцитарного глутамата с помощью глутаматдегидрогеназы преобразуется в  $\alpha$ -кетоглутарат, который далее расщепляется в цикле трикарбоновых кислот (ТКК), и, следовательно, глутамат может служить источником энергии. Недостаточная или избыточная экспрессия глутаматдегидрогеназы может влиять на раннее начало нейродегенеративных заболеваний и височной эпилепсии. При инсультах с эксайтоксичностью у мышей с избыточной экспрессией глутаматдегидрогеназы наблюдались меньшие ишемические повреждения, чем у мышей с нормальной экспрессией. Активаторы данного фермента делают более благоприятными исходы повреждения мозга *in vivo* за счет повышения уровня  $\alpha$ -кетоглутарата [26].

Цикл «глутамат – глутамин» – это энергоемкий процесс. Захват глутамата из синаптической щели посредством EAAT реализуется с использованием градиентов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ . Каждая молекула глутамата переносится через мембрану совместно с тремя ионами натрия, градиент которых является основной движущей силой поглощения глутамата [27, 28]. Концентрация ионов натрия восстанавливается энергозатратной работой  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы. Работа глутаматсинтетазы также требует АТФ. Энергию астроциты и нейроны получают из глюкозы, поступающей из кровотока с помощью транспортеров GLUT1 (в астроцитах) и GLUT3 (в нейронах). Однако в астроцитах глюкоза расщепляется лишь в гликолитическом цикле до пирувата, а использование пирувата в цикле ТКК в астроцитах ограничено. Кроме того, астроциты могут хранить запасы глюкозы в виде гликогена. В нейронах, напротив, гликолиз ограничен, но активен цикл ТКК и окислительное фосфорилирование. Нейроны используют субстраты пируват и лактат после гликолиза (в астроцитах) для по-

лучения энергии в цикле ТКК для производства АТФ. Таким образом, между астроцитами и нейронами существует метаболическая комплементарность, при которой глюкоза проходит разные этапы метаболического преобразования в двух типах клеток [29]. Любые нарушения в описанных метаболических процессах могут менять возбудимость нейронов. Так, дисфункции транспортеров монокарбоксилатов (в т.ч. транспортирующих лактат, пируват) связаны с патологией нервной системы, включая эпилепсию [30].

Астроциты высвобождают АТФ, который действует подобно нейромедиатору на ЦНС за счет активации лиганд-зависимых катионных каналов, известных как рецепторы P2X. Эти рецепторы участвуют в реализации глиальных и нейрональных процессов, связанных с функцией синапсов. Рецепторы P2X7R проницаемы для ионов кальция, вызывая приток этих ионов на недеполяризованные пресинаптические терминалы. Есть предположение, что эти рецепторы (а следовательно, и АТФ) участвуют в гомеостатической адаптации синаптической передачи. АТФ вместе с коннексином 43 и паннексином 1 (Cx43 и Panx1) могут регулировать синаптическую передачу за счет активации рецептора P2X7R [31]. Метаболит АТФ аденозин оказывает противэпилептическое и противосудорожное действие на мозг. Аденозинкиназа, осуществляющая клиренс аденозина, способна усугублять симптомы эпилепсии. Терапия, направленная на повышение уровня аденозина, восстанавливает передачу аденозиновых сигналов в мозге и улучшает прогноз для пациентов, устойчивых к большинству противэпилептических препаратов [32].

**Заключение.** Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, снижающих качество жизни пациентов и создающих угрозы различных осложнений. Развитие методов медикаментозной терапии в большинстве случаев позволило взять заболевание под контроль. Тем не менее остаются фармакорезистентные формы, при которых пациент не реагирует на проводимое лечение. Эти затруднения, очевидно, связаны с большим разнообразием существ-

вующих патофизиологических механизмов эпилепсии, и подобрать препарат, воздействующий на этиологию и патогенез, не всегда представляется возможным.

Рассмотренные здесь варианты механизмов эпилепсии достаточно многочисленны, но чаще всего иктальная активность определяется избыточным воздействием глутамата на постсинаптические окончания. Эта избыточность реализуется через увеличение концентрации глутамата, уменьшение его клиренса (обратного захвата), изменение плотности ре-

цепторов и молекул транспортера. Важную роль играет нормальное гистологическое строение синапсов и нервной ткани, энергообеспечение, ионный транспорт. Не только генетические причины, но и внешние воздействия способны дестабилизировать сложную систему оптимального функционирования синапсов. Указанные в обзоре синаптические механизмы могут обозначить мишени для создания новых лекарственных препаратов, способных охватить те виды эпилепсии, которые в настоящее время не поддаются лечению.

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

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Мухамедзянов Р.Д., Мартынов А.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала:

Мухамедзянов Р.Д., Мартынов А.В.

Статистическая обработка данных: Мухамедзянов Р.Д., Мартынов А.В.

Анализ и интерпретация данных: Мухамедзянов Р.Д., Мартынов А.В.

Написание и редактирование текста: Мухамедзянов Р.Д., Мартынов А.В.

### Литература

1. *D'Urso A., Locatelli M., Tartaglia A., Molteni L., D'Ovidio C., Savini F., Rudge J., de Grazia U.* Therapeutic Drug Monitoring of Antiseizure Medications Using Volumetric Absorptive Microsampling: Where Are We? *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14 (7): 627. DOI: 10.3390/ph14070627.
2. *Patel D.C., Tewari B.P., Chaunsali L., Sontheimer H.* Neuron-glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nat Rev Neurosci*. 2019; 20 (5): 282–297. DOI: 10.1038/s41583-019-0126-4.
3. *Бурд С.Г., Лебедева А.В., Авакян Г.Г., Рублева Ю.В., Сенько И.В., Пантина Н.В., Юрченко А.В., Ковалева И.И.* Применение фокусированного ультразвука в лечении эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022; 14 (3): 294–303. DOI: <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.120>.
4. *Саидов М., Абдувалиев А.А.* Современное состояние изучения патогенеза эпилепсий у детей. *Central Asian Academic Journal of Scientific Research*. 2022; 2 (4): 82–90.
5. *Loscher W., Hirsch L.J., Schmidt D.* The enigma of the latent period in the development of symptomatic acquired epilepsy – traditional view versus new concepts. *Epilepsy Behav*. 2015; 52: 78–92. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.08.037.
6. *Lukawski K., Andres-Mach M., Czuczwar M., Łuszczki J.J., Kruszyński K., Czuczwar S.J.* Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to antiepileptogenic therapies. *Pharmacol Rep*. 2018; 70: 284–293. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.07.012.
7. *Смоленский И.В., Овсепян С.В., Зайцев А.В.* Транспортеры глутамата (EAAT-1-3) как фактор патогенеза и перспективная терапевтическая мишень при эпилепсии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019; 105 (9): 1096–1112.
8. *Buchin A., Chizhov A., Huberfeld G., Miles R., Gutkin B.S.* Reduced Efficacy of the KCC2 Cotransporter Promotes Epileptic Oscillations in a Subiculum Network Model. *J Neurosci*. 2016; 36: 11619–11633. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4228-15.2016.
9. *Lascano A.M., Korff C.M., Picard F.* Seizures and Epilepsies due to Channelopathies and Neurotransmitter Receptor Dysfunction: A Parallel between Genetic and Immune Aspects. *Mol Syndromol*. 2016; 7: 197–209. DOI: 10.1159/000447707.
10. *González O.C., Krishnan G.P., Timofeev I., Bazhenov M.* Ionic and synaptic mechanisms of seizure generation and epileptogenesis. *Neurobiol Dis*. 2019; 130: 104485. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104485.

11. *Sosunov A.A., Guilfoyle E., Wu X., McKhann G.M., Goldman J.E.* Phenotypic conversions of “protoplasmic” to “reactive” astrocytes in Alexander disease. *J. Neurosci.* 2013; 33: 7439–7450. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4506-12.2013.
12. *Синяк Д.С., Смирнова Е.Ю.* Частичная блокада Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-помпы приводит к исчезновению преиктальной активности, но не влияет на иктальную активность в 4-аминопиридиновой модели эпилепсии *in vitro*. Сборник трудов XXIV научной школы-конференции молодых ученых по физиологии и высшей нервной деятельности в нейрофизиологии. 2020: 105–108.
13. *Szu J.I., Binder D.K.* Mechanisms Underlying Aquaporin-4 Subcellular Mislocalization in Epilepsy. *Front Cell Neurosci.* 2022; 16: 900588. DOI: 10.3389/fncel.2022.900588.
14. *Deshpande T., Tingsong Li., Herde M.K., Becker A., Vatter H., Schwarz M.Z., Henneberger C., Steinhaus C., Bedner P.* Subcellular reorganization and altered phosphorylation of the astrocytic gap junction protein connexin 43 in human and experimental temporal lobe epilepsy. *Glia.* 2017; 65: 1809–1820. DOI: 10.1002/glia.23196.
15. *Sarlo G.L., Holton K.F.* Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: A review. *Seizure.* 2021; 91: 213–227. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.06.028.
16. *Barker-Haliski M., White H.S.* Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5: a022863. URL: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/8/a022863.short> (дата обращения: 01.12.2023). DOI: 10.1101/cshperspect.a022863.
17. *Hanada T.* Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: a Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules.* 2020; 10 (3): 464. DOI: 10.3390/biom10030464.
18. *Castañeda-Cabral J.L., López-Ortega J.G., Fajardo-Fregoso B.F., Beas-Zárate C., Ureña-Guerrero M.E.* Glutamate induced neonatal excitotoxicity modifies the expression level of EAAT1 (GLAST) and EAAT2 (GLT-1) proteins in various brain regions of the adult rat. *Neurosci Lett.* 2020; 735: 135237. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135237.
19. *Sandhu M.R.S., Gruenbaum B.F., Gruenbaum S.E., Dhaheer R., Deshpande K., Funaro M.C., Lee T.W., Zaveri H.P., Eid T.* Astroglial Glutamine Synthetase and the Pathogenesis of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol.* 2021; 12: 665334. DOI: 10.3389/fneur.2021.665334.
20. *Eid T., Lee T.W., Patrylo P., Zaveri H.P.* Astrocytes and Glutamine Synthetase in Epileptogenesis. *J. Neurosci Res.* 2019; 97 (11): 1345–1362. DOI: 10.1002/jnr.24267.
21. *Dhaheer R., Wang H., Gruenbaum S.E., Tu N., Lee T.S., Zaveri H.P., Eid T.* Effects of site-specific infusions of methionine sulfoximine on the temporal progression of seizures in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015; 115: 45–54. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2015.05.005.
22. *Righes Marafija J., Vendramin Pasquetti M., Calcagnotto M.E.* GABAergic interneurons in epilepsy: More than a simple change in inhibition. *Epilepsy Behav.* 2021; 121 (Pt B): 106935. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.106935.
23. *Tewari B.P., Chaunsali L., Campbell S.L., Patel D.C., Goode A.E., Sontheimer H.* Perineuronal nets decrease membrane capacitance of peritumoral fast spiking interneurons in a model of epilepsy. *Nat. Commun.* 2018; 9: 4724. DOI: 10.1038/s41467-018-07113-0.
24. *Campbell S.L., Robel S., Cuddapah V.A., Robert S., Buckingham S.C., Kahle K.T., Sontheimer H.* GABAergic disinhibition and impaired KCC2 cotransporter activity underlie tumor-associated epilepsy. *Glia.* 2015; 63: 23–36. DOI: 10.1002/glia.22730.
25. *Pallud J., Van Quyen M., Bielle F., Pellegrino C., Varlet P., Cresto N., Baulac M., Duyckaerts C., Kourdougli N., Chazal G., Devaux B., Rivera C., Miles R., Capelle L., Huberfeld G.* Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci. Transl Med.* 2014; 6: 244ra89. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008065.
26. *Kim A.Y., Baik E.J.* Glutamate Dehydrogenase as a Neuroprotective Target Against Neurodegeneration. *Neurochem Res.* 2019; 44 (1): 147–153. DOI: 10.1007/s11064-018-2467-1.
27. *Alleva C., Kovalev K., Astashkin R., Berndt M.I., Baeken C., Balandin T., Gordeliy V., Fahlke C., Machtens J.P.* Na<sup>+</sup>-dependent gate dynamics and electrostatic attraction ensure substrate coupling in glutamate transporters. *Sci Adv.* 2020; 6 (47): eaba9854. DOI: 10.1126/sciadv.aba9854.
28. *Alleva C., Machtens J.P., Kortzak D., Weyand I., Fahlke C.* Molecular Basis of Coupled Transport and Anion Conduction in Excitatory Amino Acid Transporters. *Neurochem Res.* 2022; 47 (1): 9–22. DOI: 10.1007/s11064-021-03252-x.

29. Magistretti P.J., Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*. 2015; 86: 883–901. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.03.035.
30. Pérez-Escuredo J., Van Hée V.F., Sboarina M., Falces J., Payen V.L., Pellerin L., Sonveaux P. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1863 (10): 2481–2497. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.013.
31. Rafael A., Cairus A., Tizzoni M., Abudara V., Viturera N. Glial ATP and Large Pore Channels Modulate Synaptic Strength in Response to Chronic Inactivity. *Molecular Neurobiology*. 2020; 57 (6): 2856–2869. DOI: 10.1007/s12035-020-01919-0.
32. Guo M., Li T. Adenosine Dysfunction in Epilepsy and Associated Comorbidities. *Curr Drug Targets*. 2022; 23 (4): 344–357. DOI: 10.2174/1389450122666210928145258.

Поступила в редакцию 16.01.2024; принята 26.02.2024.

#### Авторский коллектив

**Мухамедзянов Рамиль Давлетзянович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: mramild1975@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-1432-2901>.

**Мартынов Александр Владимирович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: terphan@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-0182-3395>.

#### Образец цитирования

Мухамедзянов Р.Д., Мартынов А.В. Синаптические механизмы эпилепсии: современные представления. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2024; 2: 18–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-18-29.

## SYNAPTIC MECHANISMS OF EPILEPSY: CONTEMPORARY VIEW

R.D. Mukhamedzyanov, A.V. Martynov

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

*The purpose of the paper is to analyze possible mechanisms of ictal activity at the synaptic level in epilepsy. Materials and Methods. The search for literature sources was carried out in Pubmed, CyberLeninka, and Google Scholar.*

*Results. The diversity of pathophysiological mechanisms of epilepsy makes it difficult to treat approximately one third of patients, whose ictal activity is not suppressed by traditional pharmacological agents.*

*The increased glutamate effect may be a consequence of its increased concentration in the intercellular space due to impaired reuptake caused by dysfunction of the EAATs transporters. Excitatory influences can also be enhanced by reduced connexin 43 (Cx43) expression in the synaptic cleft and downregulation of Kir4.1 inward rectifying potassium channel, which increases the extracellular concentration of K<sup>+</sup> and glutamate causing neuron hyperexcitability.*

*Disturbances in neuronal, glial or neuronal-glial interactions have a similar effect. This is caused by malfunctioning of ionotropic or metabotropic receptors due to abnormal expression of astrocytic glutamate transporters and/or malfunction of neuronal or astrocytic enzymes.*

*One of the proteins involved in epileptogenesis is aquaporin (AQP4). Altered AQP4 expression potentially affects potassium reuptake by Kir 4.1 and glutamate reuptake and reduces glutamate transporter EAAT2 expression. AQP4 can also interact with glutamate receptor mGluR5.*

*Decreased GABAergic signaling may result from decreased numbers of GABAergic neurons in glial diseases and tumors. Besides, due to a decrease in plasmalemmal expression of the chloride cotransporter KCC2 and an increase in the expression of NKCC1 (Na-K-2Cl cotransporter), the intracellular concentration of Cl<sup>-</sup> ions increases. As a result, GABA performs a depolarizing, excitatory role.*

*Conclusion. The pathophysiological mechanisms of epilepsy may become a target in the development of new drugs with anticonvulsant effects.*

**Key words:** epilepsy, ictal, synapse, glutamate, GABA.

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

### Author contributions

Research concept and design: Mukhamedzyanov R.D., Martynov A.V.

Literature search, participation in research, data processing:

Mukhamedzyanov R.D., Martynov A.V.

Statistical data processing: Mukhamedzyanov R.D., Martynov A.V.

Data analysis and interpretation: Mukhamedzyanov R.D., Martynov A.V.

Text writing and editing: Mukhamedzyanov R.D., Martynov A.V.

### References

1. D'Urso A., Locatelli M., Tartaglia A., Molteni L., D'Ovidio C., Savini F., Rudge J., de Grazia U. Therapeutic Drug Monitoring of Antiseizure Medications Using Volumetric Absorptive Microsampling: Where Are We? *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14 (7): 627. DOI: 10.3390/ph14070627.
2. Patel D.C., Tewari B.P., Chaunsali L., Sontheimer H. Neuron-glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nat Rev Neurosci*. 2019; 20 (5): 282–297. DOI: 10.1038/s41583-019-0126-4.
3. Burd S.G., Lebedeva A.V., Avakyan G.G., Rubleva Yu.V., Sen'ko I.V., Pantina N.V., Yurchenko A.V., Kovaleva I.I. Primenenie fokusirovannogo ul'trazvuka v lechenii epilepsii [Application of focused ultrasound in the treatment of epilepsy]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2022; 14 (3): 294–303. DOI: <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.120> (in Russian).
4. Saidov M., Abduvaliev A.A. Sovremennoe sostoyanie izucheniya patogeneza epilepsiy u detey [Current status of studying the pathogenesis of epilepsy in children]. *Central Asian Academic Journal of Scientific Research*. 2022; 2 (4): 82–90 (in Russian).
5. Loscher W., Hirsch L.J., Schmidt D. The enigma of the latent period in the development of symptomatic acquired epilepsy – traditional view versus new concepts. *Epilepsy Behav*. 2015; 52: 78–92. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.08.037.
6. Lukawski K., Andres-Mach M., Czuczwar M., Łuszczki J.J., Kruszyński K., Czuczwar S.J. Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to antiepileptogenic therapies. *Pharmacol Rep*. 2018; 70: 284–293. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.07.012.
7. Smolenskiy I.V., Ovsepyan S.V., Zaytsev A.V. Transportery glutamata (EAAT-1-3) kak faktor patogeneza i perspektivnaya terapevticheskaya mishen' pri epilepsii [Glutamate transporters (EAATs 1-3) as contributors to the pathogenesis and promising therapeutic targets in epilepsy]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019; 105 (9): 1096–1112 (in Russian).
8. Buchin A., Chizhov A., Huberfeld G., Miles R., Gutkin B.S. Reduced Efficacy of the KCC2 Cotransporter Promotes Epileptic Oscillations in a Subiculum Network Model. *J Neurosci*. 2016; 36: 11619–11633. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4228-15.2016.
9. Lascano A.M., Korff C.M., Picard F. Seizures and Epilepsies due to Channelopathies and Neurotransmitter Receptor Dysfunction: A Parallel between Genetic and Immune Aspects. *Mol Syndromol*. 2016; 7: 197–209. DOI: 10.1159/000447707.
10. González O.C., Krishnan G.P., Timofeev I., Bazhenov M. Ionic and synaptic mechanisms of seizure generation and epileptogenesis. *Neurobiol Dis*. 2019; 130: 104485. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104485.
11. Sosunov A.A., Guilfoyle E., Wu X., McKhann G.M., Goldman J.E. Phenotypic conversions of “protoplasmic” to “reactive” astrocytes in Alexander disease. *J Neurosci*. 2013; 33: 7439–7450. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4506-12.2013.
12. Sinyak D.S., Smirnova E.Yu. Chastichnaya blokada Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-pumpy privodit k ischeznoventiyu preiktal'noy aktivnosti, no ne vliyaet na ikhtal'nyuyu aktivnost' v 4-aminopiridinovoy modeli epilepsii in vitro [Partial blockade of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump leads to the disappearance of preictal activity, but does not affect ictal activity in the 4-aminopyridine epilepsy model in vitro]. *Sbornik trudov XXIV nauchnoy shkoly-konferentsii molodykh uchennykh po fiziologii i vysshey nervnoy deyatel'nosti v neyrofiziologii* [Proceedings of the 24<sup>th</sup> Scientific School-Conference of Young Scientists on Physiology and Higher Nervous Activity in Neurophysiology]. 2020: 105–108 (in Russian).

13. Szu J.I., Binder D.K. Mechanisms Underlying Aquaporin-4 Subcellular Mislocalization in Epilepsy. *Front Cell Neurosci.* 2022; 16: 900588. DOI: 10.3389/fncel.2022.900588.
14. Deshpande T., Tingsong Li., Herde M.K., Becker A., Vatter H., Schwarz M.Z., Henneberger C., Steinhilber C., Bedner P. Subcellular reorganization and altered phosphorylation of the astrocytic gap junction protein connexin 43 in human and experimental temporal lobe epilepsy. *Glia.* 2017; 65: 1809–1820. DOI: 10.1002/glia.23196.
15. Sarlo G.L., Holton K.F. Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: A review. *Seizure.* 2021; 91: 213–227. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.06.028.
16. Barker-Haliski M., White H.S. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5: a022863. Available at: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/8/a022863.short> (accessed: December 01, 2023). DOI: 10.1101/cshperspect.a022863.
17. Hanada T. Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: a Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules.* 2020; 10 (3): 464. DOI: 10.3390/biom10030464.
18. Castañeda-Cabral J.L., López-Ortega J.G., Fajardo-Fregoso B.F., Beas-Zárate C., Ureña-Guerrero M.E. Glutamate induced neonatal excitotoxicity modifies the expression level of EAAT1 (GLAST) and EAAT2 (GLT-1) proteins in various brain regions of the adult rat. *Neurosci Lett.* 2020; 735: 135237. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135237.
19. Sandhu M.R.S., Gruenbaum B.F., Gruenbaum S.E., Dhaher R., Deshpande K., Funaro M.C., Lee T.W., Zaveri H.P., Eid T. Astroglial Glutamine Synthetase and the Pathogenesis of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol.* 2021; 12: 665334. DOI: 10.3389/fneur.2021.665334.
20. Eid T., Lee T.W., Patrylo P., Zaveri H.P. Astrocytes and Glutamine Synthetase in Epileptogenesis. *J. Neurosci Res.* 2019; 97 (11): 1345–1362. DOI: 10.1002/jnr.24267.
21. Dhaher R., Wang H., Gruenbaum S.E., Tu N., Lee T.S., Zaveri H.P., Eid T. Effects of site-specific infusions of methionine sulfoximine on the temporal progression of seizures in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015; 115: 45–54. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2015.05.005.
22. Righes Marafija J., Vendramin Pasquetti M., Calcagnotto M.E. GABAergic interneurons in epilepsy: More than a simple change in inhibition. *Epilepsy Behav.* 2021; 121 (Pt B): 106935. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.106935.
23. Tewari B.P., Chaunsali L., Campbell S.L., Patel D.C., Goode A.E., Sontheimer H. Perineuronal nets decrease membrane capacitance of peritumoral fast spiking interneurons in a model of epilepsy. *Nat. Commun.* 2018; 9: 4724. DOI: 10.1038/s41467-018-07113-0.
24. Campbell S.L., Robel S., Cuddapah V.A., Robert S., Buckingham S.C., Kahle K.T., Sontheimer H. GABAergic disinhibition and impaired KCC2 cotransporter activity underlie tumor-associated epilepsy. *Glia.* 2015; 63: 23–36. DOI: 10.1002/glia.22730.
25. Pallud J., Van Quyen M., Bielle F., Pellegrino C., Varlet P., Cresto N., Baulac M., Duyckaerts C., Kouroudouglis N., Chazal G., Devaux B., Rivera C., Miles R., Capelle L., Huberfeld G. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci. Transl Med.* 2014; 6: 244ra89. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008065.
26. Kim A.Y., Baik E.J. Glutamate Dehydrogenase as a Neuroprotective Target Against Neurodegeneration. *Neurochem Res.* 2019; 44 (1): 147–153. DOI: 10.1007/s11064-018-2467-1.
27. Alleva C., Kovalev K., Astashkin R., Berndt M.I., Baeken C., Balandin T., Gordeliy V., Fahlke C., Machtens J.P. Na<sup>+</sup>-dependent gate dynamics and electrostatic attraction ensure substrate coupling in glutamate transporters. *Sci Adv.* 2020; 6 (47): eaba9854. DOI: 10.1126/sciadv.aba9854.
28. Alleva C., Machtens J.P., Kortzak D., Weyand I., Fahlke C. Molecular Basis of Coupled Transport and Anion Conduction in Excitatory Amino Acid Transporters. *Neurochem Res.* 2022; 47 (1): 9–22. DOI: 10.1007/s11064-021-03252-x.
29. Magistretti P.J., Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron.* 2015; 86: 883–901. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.03.035.
30. Pérez-Escuredo J., Van Hée V.F., Sboarina M., Falces J., Payen V.L., Pellerin L., Sonveaux P. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1863 (10): 2481–2497. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.013.

31. Rafael A., Cairus A., Tizzoni M., Abudara V., Vitteira N. Glial ATP and Large Pore Channels Modulate Synaptic Strength in Response to Chronic Inactivity. *Molecular Neurobiology*. 2020; 57 (6): 2856–2869. DOI: 10.1007/s12035-020-01919-0.
32. Guo M., Li T. Adenosine Dysfunction in Epilepsy and Associated Comorbidities. *Curr Drug Targets*. 2022; 23 (4): 344–357. DOI: 10.2174/1389450122666210928145258.

*Received January 16, 2024; accepted February 26, 2024.*

#### **Information about the authors**

**Mukhamedzyanov Ramil' Davletzyanovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal Physiology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: mramild1975@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-1432-2901>.

**Martynov Aleksandr Vladimirovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair Normal Physiology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: tephana@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-0182-3395>.

#### **For citation**

Mukhamedzyanov R.D., Martynov A.V. Sinapticheskie mekhanizmy epilepsii: sovremennye predstavleniya [Synaptic mechanisms of epilepsy: Contemporary view]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 2: 18–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-18-29 (in Russian).



# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.8-009.17:616-072.7:616-072.85:616-079.3

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-30-46

## НАРУШЕНИЯ ХОДЬБЫ И РАВНОВЕСИЯ КАК МАРКЕРЫ РИСКА ПАДЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Л.А. Гераскина<sup>1, 2</sup>, А.А. Галаева<sup>2, 3</sup>, Р.Д. Шейхова<sup>2</sup>,  
А.В. Фонякин<sup>1</sup>, М.Ю. Максимова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»,  
г. Москва, Россия;

<sup>3</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,  
г. Москва, Россия

*Ведущими клиническими синдромами хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) являются нарушения походки и равновесия, повышающие предрасположенность пациентов к падениям.*

*Цель – анализ изменений ходьбы во взаимосвязи с нарушением постуральной устойчивости для определения маркеров риска падений у больных ХИГМ.*

*Материалы и методы. Обследовано 104 пациента с ХИГМ (15 мужчин и 89 женщин, медиана возраста 70 (63; 76) лет), не имевших выраженных функциональных ограничений в повседневной жизни (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 0–2). Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе имели 13 (13 %) больных, падения – 37 (36 %) чел. Умеренные когнитивные нарушения выявлены у 53 (51 %) пациентов. Нарушения ходьбы и равновесия оценивались с помощью теста Тинетти, шкалы баланса Берг, стабилметрической платформы. Статистическая обработка выполнялась в программе Statistica 13.0, SPSS 22.*

*Результаты. По данным теста Тинетти нарушения ходьбы выявлены у 101 (97 %) пациента, расстройства равновесия – у 32 (31 %). По результатам теста баланса Берг оценка большинства пациентов соответствовала низкому риску падений. При стабилметрии отмечено уменьшение пределов устойчивости, преимущественно при отклонении вперед. В результате дискриминантного анализа установлено, что значимыми предикторами падений при ХИГМ являются предел устойчивости «вперед» (менее 59 пунктов), женский пол, возраст (старше 67 лет), депрессия (оценка по шкале HADS более 9 баллов), индекс колебания в пробе с закрытыми глазами в клиническом тесте сенсорной интеграции и баланса (более 0,855), оценка по субшкале «Равновесие» теста Тинетти (менее 15 баллов), ОНМК в анамнезе.*

*Выводы. Использование стабилметрии наряду с клинической оценкой может повысить эффективность определения группы риска падений при ХИГМ.*

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, нарушения ходьбы и равновесия, стабилметрия, маркеры риска падений.

**Введение.** Высокая распространенность цереброваскулярной патологии напрямую связана с частотой встречаемости таких заболеваний, как артериальная гипертония, атеросклероз,

сахарный диабет. Помимо острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), значительной медицинской и социальной проблемой является хроническая ишемия голов-

ного мозга (ХИГМ) – медленно прогрессирующее поражение головного мозга, вызванное хронической недостаточностью мозгового кровообращения [1]. Ведущим клиническим синдромом ХИГМ считается ухудшение когнитивных функций, однако не менее важными являются другие проявления заболевания, в первую очередь нарушения походки и равновесия.

Нарушения ходьбы у пациентов с ХИГМ могут быть обусловлены различными причинами. Прежде всего это наличие гемипареза и/или атаксии вследствие ранее перенесенного ОНМК. Экстрапирамидные расстройства на фоне церебральной микроангиопатии способствуют трансформации ритмики ходьбы, мышечно-тоническим изменениям, нарушающим ходьбу. Кроме того, ХИГМ является возрастзависимой патологией, а возраст самостоятельно взаимосвязан с изменениями походки, что сопровождается снижением социальной и бытовой мобильности, повседневной независимости и ухудшением качества жизни. Помимо перечисленного, изменение паттерна ходьбы, нарушения равновесия, постуральная неустойчивость, когнитивная дисфункция являются доказанными факторами риска падений [2–4]. Падение – происшествие, при котором человек внезапно оказывается на земле или на другой низкой поверхности, за исключением случаев, являющихся следствием нанесенного удара, потери сознания, внезапного паралича или эпилептического припадка [5].

У 30 % людей старше 65 лет падения регистрируются хотя бы единожды в год, а у 15 % лиц данного возраста отмечаются повторные падения. В возрасте старше 75 лет частота падений возрастает до 60 %. Показана ассоциация падений с высокой вероятностью летального исхода [6]. В последние годы акцент в исследованиях сделан на верификации частоты и факторов риска падений у лиц среднего возраста, что, по мнению исследователей, позволит интенсифицировать ранние превентивные мероприятия [7, 8].

Учитывая предрасположенность пациентов с ХИГМ к падениям и их неблагоприятное влияние на прогноз, определение ранних маркеров риска падений является актуальной задачей.

**Цель исследования.** Анализ изменений ходьбы во взаимосвязи с нарушением постуральной устойчивости для определения маркеров риска падений у больных с хронической ишемией головного мозга.

**Материалы и методы.** В исследование включались пациенты, последовательно госпитализированные в неврологическое отделение Российского геронтологического научно-клинического центра в период с марта 2019 по апрель 2021 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом РУДН (протокол № 25 от 28 января 2021 г.).

Критерии включения: пациенты с ХИГМ, обусловленной АГ, атеросклерозом, сахарным диабетом; возраст 40 лет и старше; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения/исключения: выраженные постинсультные двигательные нарушения, использование вспомогательных средств для передвижения, необходимость посторонней помощи; оценка по модифицированной шкале Рэнкина более 2; эпилепсия; приступы преходящей потери сознания, включая синкопе; выраженные когнитивные, психоэмоциональные, зрительные, слуховые нарушения, препятствующие выполнению тестов; соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Настоящее исследование проводилось с участием 104 пациентов с ХИГМ (стадия Fazekas 1–2 по данным нейровизуализации). Среди обследованных было 15 (14 %) мужчин и 89 (86 %) женщин. Возраст пациентов варьировал от 40 до 93 лет, медиана возраста составляла 70 (63; 76) лет. Индекс массы тела (ИМТ) был повышен ( $29,2 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup>), ожирение имелось у 41 (39 %) больного, а ожирение I степени – у 32 (31 %). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1

## Характеристика пациентов (n=104)

## Patient attributes (n=104)

Параметр Parameter	Значение Value
Возраст, лет (Me (Q1; Q3)) Age, years old (Me (Q1; Q3))	70 (63; 76)
Женский/мужской пол, n Sex, f/m, n	89/15
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Me (Q1; Q3)) BMI, kg/m <sup>2</sup> (Me (Q1; Q3))	29 (26; 32)
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	94 (90)
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Coronary heart disease, n (%)	22 (21)
Хроническая сердечная недостаточность I–IIА ст., n (%) Congestive heart failure, Stage I–IIA, n (%)	14 (13)
Пароксизмальная/постоянная фибрилляция предсердий, n (%) Paroxysmal/permanent atrial fibrillation, n (%)	6 (6)/2 (2)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%) Atherosclerosis of brachiocephalic arteries, n (%)	69 (66)
ОНМК в анамнезе, n (%) History of acute cerebrovascular accident, n (%)	13 (13)
MoCA, баллов (Me (Q1; Q3)) MoCA, points (Me (Q1; Q3))	25 (24; 28)
Когнитивные нарушения (MoCA 25–18 баллов), n (%) Cognitive impairment (MoCA, 25–18 points), n (%)	53 (51)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) Diabetes mellitus, type 2, n (%)	11 (11)
Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, n (%) Degenerative-dystrophic changes in the spine, n (%)	79 (76)
Дегенеративно-дистрофические изменения суставов нижних конечностей, n (%) Degenerative-dystrophic changes in the lower extremity joints, n (%)	29 (28)
Сенсорная полиневропатия, n (%), в т.ч. Sensory polyneuropathy, n (%), incl.	12 (12)
диабетическая diabetic	11 (11)
на фоне дефицита витамина B12 B12 deficiency	1 (1)
Падения в анамнезе, n (%), в т.ч. History of falls, incl.	37 (36)
единичные/множественные single/numerous	25 (24)/12 (12)
с травматизацией with injuries	5 (5)

**Примечание.** MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки.

**Note.** MoCA – Montreal Cognitive Assessment.

Ранее 13 (13 %) больных перенесли ОНМК ишемического характера, из них у 1 пациента течение ОНМК соответствовало транзиторной ишемической атаке, у остальных – критериям малого инсульта. Неврологическая симптоматика была представлена в основном повышением сухожильных рефлексов, анизорефлексией, наличием мозжечковых нарушений в виде негрубого интенционного дрожания при выполнении координаторных проб, легких/умеренных нарушений ходьбы, которые существенно не влияли на двигательный статус, оценка по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) варьировала в пределах 0–2. Когнитивный статус изучался с помощью Монреальской шкалы [9]. Умеренные когнитивные нарушения (оценка MoCA 25–18 баллов) выявлены у 53 (51 %) пациентов. Для оценки эмоционально-аффективных расстройств использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [10].

Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, суставов нижних конечностей не сопровождались выраженными ортопедическими нарушениями, оказывающими существенное влияние на ходьбу. Болевой синдром был легким/умеренным, не превышал 2–3 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Основными проявлениями полинейропатии были негрубые расстройства поверхностной чувствительности, снижение коленных и ахилловых рефлексов.

За предшествующие 5 лет падения наблюдались у 37 больных (табл. 1).

При клиническом осмотре качественно (субъективно) оценивались изменения походки больных. Наличие трудностей при выполнении проб с фланговой и тандемной ходьбой относились к легким нарушениям ходьбы. Изменения ходьбы в виде укорочения длины шага, расширения базы, нарушения ритма, трудности при поворотах при сохранении ходьбы без дополнительной опоры соответствовали умеренно выраженным нарушениям. Темп ходьбы определялся путем регистрации времени прохождения дистанции 20 м.

Оценка способности сохранять равновесие при ходьбе и в статике, а также потенци-

ального риска падений проводилась с использованием клинических тестов – шкалы баланса Берг и шкалы мобильности Тинетти [11–14].

Инструментальное исследование функции равновесия выполнялось с помощью стабиллометрической платформы Biodex Balance System SD (Biodex Medical Systems, Inc., США). Применялись тесты на поструральную устойчивость, пределы устойчивости, predisположенность к падениям, а также модифицированный клинический тест сенсорной интеграции и баланса (m-CTSIB).

Тест на поструральную устойчивость помогает выявить способность пациента поддерживать положение центра баланса с помощью зрительного анализатора. Пациент становится на платформу и пытается удержать равновесие в центре, при этом он визуально может видеть отклонение от центра. Предоставляются три попытки. Данный тест позволяет оценить отклонение от центра и колебания (по сагиттальной оси – вперед/назад, по фронтальной оси – медиально-латерально), т.е. рассчитывает общее (индекс устойчивости) и стандартное отклонение (индекс колебаний). Нормативные данные не разработаны, но чем ниже полученный результат, тем лучше.

При проведении теста на пределы устойчивости пациентам предлагается поддерживать положение центра баланса при периодических колебательных движениях тела в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Во время данного тестирования пациент перемещает свой центр тяжести и управляет им в допустимых пределах без потери равновесия. Тест проходит наподобие игры: пациент становится на платформу, перемещает центр тяжести в ту точку, которую указывает экран, дается время для попадания в цель, при промахе снимаются баллы (очки); всего по сложности выделяют три уровня, далее происходит суммирование полученных результатов. Это тестирование является хорошим показателем динамического контроля. Определяется степень отклонения от необходимой нормы, которая составляет не менее 65 при отклонении вперед, вправо и влево, не менее 30 при откло-

нении назад. Недостаточный контроль, нестабильность результатов или замедленность действий могут свидетельствовать о проприоцептивной, вестибулярной или визуальной недостаточности.

При выполнении теста на выявление предрасположенности к падениям пациент становится в центре платформы и пытается удерживать равновесие, при этом платформа может приподниматься или опускаться и далее отклоняется в зависимости от смещения центра тяжести пациента. Оценка производится трижды с предоставлением времени для отдыха. Допустимый нормативный диапазон полученных показателей в зависимости от возраста следующий: 36–53 года – 0,7–3,1; 54–71 год – 0,9–3,7; 72–89 лет – 2,0–4,0.

Модифицированный клинический тест сенсорной интеграции и баланса (m-CTSIB) подобен пробе Ромберга, напоминает тест на постуральную устойчивость и показывает обобщенную оценку способностей исследуемых к интеграции различных восприятий, позволяющих сохранить равновесие, а также компенсировать отсутствие либо нарушение одного или большего числа восприятий (в данном случае зрения). В норме показатель в пробе с открытыми глазами составляет менее 0,48, с закрытыми глазами – менее 0,99. В данном тесте нами использовалась твердая поверхность, на которой пациенту предлагалось стоять, удерживая центр равновесия, в т.ч. с закрытыми глазами. Оцениваются индекс колебания и индекс устойчивости. Индекс колебания определяется среднеквадратичным отклонением (STD) индекса устойчивости. Чем выше индекс колебания, тем более неустойчив пациент во время тестирования. Индекс устойчивости определяется как дисперсия смещения платформы по отношению к горизонтальной плоскости. Данный индекс показывает среднее отклонение центра тяжести от центра платформы, т.е. указывает его положение.

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с помощью программы Statistica 13.0 (StatSoft), SPSS 22. Количествен-

ные данные представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q1; Q3)). Качественные и категориальные переменные описывались в виде абсолютных показателей и доли/частоты (%) встречаемости. Использовались методы непараметрического анализа. Для выявления различий выборок (несвязанных групп) применялся U-критерий Манна – Уитни. Для установления связи между признаками использовался корреляционный анализ по Spearman. С целью определения прогностических факторов падений выполнялся дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных. Значимость предсказательных признаков оценивалась посредством ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) по вероятности бинарного исхода с определением чувствительности, специфичности и площади под кривой (AUC).

Во всех случаях использовались двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** По результатам неврологического осмотра изменения ходьбы отмечены у 69 (66 %) больных. В соответствии с целью исследования больные были распределены в 3 группы: 1-я группа (n=35) – нет нарушений, 2-я группа (n=25) – легкие нарушения и 3-я группа (n=44) – умеренно выраженные нарушения ходьбы (табл. 2).

Как видно из табл. 2, группы больных были сопоставимы по полу и наличию ОНМК в анамнезе. В целом количественное тестирование (тест Тинетти) позволило верифицировать нарушения ходьбы у 101 (97 %) из 104 обследованных, в т.ч. у пациентов 1-й группы, у которых при качественной оценке нарушения выявлены не были. Время прохождения дистанции 20 м напрямую связывалось с выраженностью нарушений ходьбы ( $R=0,5$ ;  $p=0,00001$ ). При корреляционном анализе было установлено, что выраженность нарушений ходьбы увеличивалась с возрастом ( $R=0,5$ ;  $p<0,00001$ ), усугублением когнитивной дисфункции ( $R=-0,24$ ;  $p=0,013$ ). Различий в оценке уровня тревоги и депрессии между группами не отмечено.

Таблица 2  
Table 2

**Сравнительная характеристика пациентов  
в зависимости от наличия и выраженности нарушений ходьбы  
Comparative characteristics of patients according to gait disorders**

Характеристика Parameters	Степень нарушений ходьбы Degree of gait disorders		
	1-я группа (n=35) Group 1 (n=35)	2-я группа (n=25) Group 2 (n=25)	3-я группа (n=44) Group 3 (n=44)
Пол, женский/мужской, n Sex, f/m, n	30/5	24/1	35/9
Возраст, лет (Me (Q1; Q3)) Age, years old (Me (Q1; Q3))	63 (58; 71)	68 (64; 73)*	75 (69; 81)*#
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Me (Q1; Q3)) BMI, kg/m <sup>2</sup> (Me (Q1; Q3))	28 (24; 30)	30 (28; 34)*	29 (26; 33)
ОНМК в анамнезе, n (%) History of acute cerebrovascular accident, n (%)	3 (9)	2 (8)	8 (18)
Падения за 5 лет, n (%) History of 5-year falls, n (%)	12 (34)	8 (32)	17 (39)
MoCA, баллов (Me (Q1; Q3)) MoCA, points (Me (Q1; Q3))	27 (24; 29)	25 (24; 27)	25 (22; 27)*
Когнитивные нарушения (оценка MoCA 25–18 баллов), n (%) Cognitive impairment (MoCA, 25–18 points), n (%)	13 (37)	14 (56)	26 (59)
HADS – Тревога, баллов (Me (Q1; Q3)) HADS – Anxiety, points (Me (Q1; Q3)) Субклиническая тревога (оценка >7 баллов), n (%) Subclinical anxiety (HADS>7 points), n (%)	7 (5; 11) 17 (49)	7 (5; 9) 10 (40)	7 (5; 9) 22 (50)
HADS – Депрессия, баллов (Me (Q1; Q3)) HADS – Depression, points (Me (Q1; Q3)) Субклиническая депрессия (оценка >7 баллов), n (%) Subclinical depression (HADS>7 points), n (%)	8 (4; 10) 18 (51)	7 (6; 9) 12 (48)	6 (5; 9) 18 (41)
Время прохождения дистанции 20 м, с (Me (Q1; Q3)) 20-meter distance test, s (Me (Q1; Q3)) Скорость ходьбы <1 м/с, n (%) Walking speed <1 m/s, n (%)	16 (15; 18) 4 (11)	17 (15; 19) 1 (4)	20 (18; 22)*# 20 (45)*#
Тест баланса Берг, баллов (Me (Q1; Q3)) Berg Balance Scale, points (Me (Q1; Q3)) Средний риск падений (21–40 баллов), n (%) Moderate risk of falls, (21–40 points), n (%) Низкий риск падений (41–56 баллов), n (%) Low risk of falls, (41–56 points), n (%)	56 (54; 56) - 35 (100)	52 (51; 54)* - 25 (100)	49 (47; 51)*# 5 (11) 39 (89)

Характеристика Parameters	Степень нарушений ходьбы Degree of gait disorders		
	1-я группа (n=35) Group 1 (n=35)	2-я группа (n=25) Group 2 (n=25)	3-я группа (n=44) Group 3 (n=44)
Тест Тинетти, субшкала «Равновесие», сумма баллов (Me (Q1; Q3)) Tinetti test (Balance subscale), total (Me (Q1; Q3))	16 (15; 16)	15 (15; 16)*	14 (13; 15)*#
Норма (15–16 баллов), n (%) Norm (15–16 points), n (%)	32 (91)	20 (80)	22 (50)
Легкая степень нарушений (13–14 баллов), n (%) Mild disorders (13–14 points), n (%)	3 (9)	5 (20)	16 (36)
Нарушения выражены умеренно (7–12 баллов), n (%) Moderate disorders (7–12 points), n (%)	-	-	6 (14)
Тест Тинетти, субшкала «Ходьба», сумма баллов (Me (Q1; Q3)) Tinetti test (Walking subscale), total (Me (Q1; Q3))	11 (10; 11)	10 (9; 10)*	7 (6; 7)*#
Норма (12 баллов), n (%) Norm (12 points), n (%)	3 (9)	-	-
Легкая степень нарушений (10–11 баллов), n (%) Mild disorders (10–11 points), n (%)	27 (77)	14 (56)	3 (7)
Нарушения выражены умеренно (8–9 баллов), n (%) Moderate disorders (8–9 points), n (%)	5 (14)	11 (44)	3 (7)
Нарушения выражены значительно (0–7 баллов), n (%) Severe disorders (0–7 points), n (%)	-	-	38 (86)

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой; # –  $p < 0,05$  по сравнению со 2-й группой.

**Note.** \* – the differences are significant compared with Group 1 ( $p < 0.05$ ); # – the differences are significant compared with Group 2 ( $p < 0.05$ ).

Нарушения ходьбы сочетались с расстройствами баланса, о чем свидетельствует взаимосвязь с оценкой в тесте Берг ( $R = -0,74$ ;  $p < 0,0001$ ) и показателем субшкалы «Равновесие» теста Тинетти ( $R = -0,51$ ;  $p < 0,00001$ ). Доминировали расстройства равновесия легкой степени выраженности ( $n = 24$ , 23 %), умеренные нарушения верифицированы у 8 (8 %) па-

циентов. В целом оценка в тесте баланса Берг у подавляющего большинства пациентов соответствовала низкому риску падений.

При оценке с помощью баланс-системы SD Biodex также отмечена прямая взаимосвязь выраженности нарушений ходьбы и функции равновесия (табл. 3).



Таблица 3

Table 3

**Постуральная устойчивость и риск падений (по данным стабилотрии)  
в зависимости от степени выраженности нарушений ходьбы**

**Postural stability and risk of falls (stabilometry data) according to severity of gait disorders**

Показатель Parameter	Степень нарушений ходьбы Degree of gait disorders		
	1-я группа (n=35) Group 1 (n=35)	2-я группа (n=25) Group 2 (n=25)	3-я группа (n=44) Group 3 (n=44)
Тест постуральной устойчивости (Me (Q1; Q3)) Postural stability test (Me (Q1; Q3))			
Индекс устойчивости: Stability index:			
индекс общей устойчивости overall stability index	0,4 (0,3; 0,6)	0,5 (0,5; 0,6)*	0,6 (0,4; 0,8)*
индекс вперед/назад anterior/posterior index	0,3 (0,2; 0,5)	0,4 (0,3; 0,5)*	0,5 (0,3; 0,6)*
индекс мед./лат. medial/lateral index	0,1 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,3)*	0,3 (0,2; 0,35)*
Индекс колебания (STD): Sway index (STD):			
индекс общий overall index	0,31 (0,26; 0,41)	0,36 (0,33; 0,45)	0,45 (0,35; 0,55)*#
индекс вперед/назад anterior/posterior index	0,28 (0,24; 0,41)	0,37 (0,33; 0,42)	0,44 (0,33; 0,52)*
индекс мед./лат. medial/lateral index	0,17 (0,13; 0,23)	0,22 (0,17; 0,25)	0,27 (0,21; 0,35)*#
Пределы устойчивости (динамическая оценка) отклонения (Me (Q1; Q3)): Limits of stability (dynamic assessment) deviations (Me (Q1; Q3)):			
общая оценка (норма >65) overall score (norm>65)	67 (54; 76)	62 (50; 69)	53 (43,5; 61)*#
вперед (норма >65) forward (norm>65)	69 (55; 82)	57 (48; 66)	52,5 (37; 73)*
назад (норма >30) backward (norm>30)	72 (60; 87)	64 (53; 82)	67,5 (49,5; 81,5)
вправо (норма >65) right (norm>65)	79 (69; 84)	78 (66; 84)	69,5 (52; 79)*
влево (норма >65) left (norm>65)	74 (53; 87)	78 (65; 89)	69 (56,5; 84)
Отклонение от нормы, n (%): Abnormality, n (%):			
общая оценка (<65) overall score (<65)	15 (43)	13 (52)	35 (80)
вперед (<65) forward (<65)	14 (40)	18 (72)	26 (59)
назад (<30) backward (<30)	-	-	3 (7)

Показатель Parameter	Степень нарушений ходьбы Degree of gait disorders		
	1-я группа (n=35) Group 1 (n=35)	2-я группа (n=25) Group 2 (n=25)	3-я группа (n=44) Group 3 (n=44)
вправо (<65) right (<65)	7 (20)	6 (24)	17 (39)
влево (<65) left (<65)	11 (31)	6 (24)	18 (41)
M-CTSIB (статическая оценка): M-CTSIB (static evaluation): индекс колебания (глаза открыты) (Me (Q1; Q3)) Sway index (eyes open) (Me (Q1; Q3))	0,37 (0,29; 0,54)	0,49 (0,38; 0,53)	0,50 (0,39; 0,70)*
отклонение от нормы (N<0,48; Mean (N)=0,35), n (%) Abnormality (N=<0,48; Mean (N)=0,35), n (%)	9 (26)	13 (52)	23 (52)
индекс колебания (глаза закрыты) (Me (Q1; Q3)) Sway index (eyes closed) (Me (Q1; Q3))	0,91 (0,76; 1,24)	0,8 (0,72; 1,13)	1,14 (0,85; 1,42)#
отклонение от нормы (N<0,99; Mean (N)=0,73), n (%) Abnormality (N<0,99; Mean (N)=0,73), n (%)	16 (46)	16 (64)	25 (57)
Риск падений (Me (Q1; Q3)): Risk of falls (Me (Q1; Q3)): общий индекс overall index	0,6 (0,5; 0,7)	0,7 (0,6; 0,8)*	0,8 (0,6; 0,9)*
STD Standard deviation	0,2 (0,17; 0,31)	0,27 (0,18; 0,33)	0,31 (0,24; 0,38)*

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой; # –  $p < 0,05$  по сравнению со 2-й группой.

**Note.** \* – the differences are significant compared with group 1 ( $p < 0.05$ ); # – the differences are significant compared with group 2 ( $p < 0.05$ ).

При сопоставительном анализе установлено, что среди пациентов с анамнезом падений по сравнению с остальными было незначимо больше женщин: 94 % против 80 % ( $p = 0,054$ ), у них было больше время прохождения дистанции 20 м: 19 (17; 21) с против 17 (15; 20) с ( $p = 0,043$ ). По другим характеристикам статистически значимых различий не выявлено. Полученные результаты являются отражением многофакторной обусловленности падений – влияния возраста, гендера, коморбидности, наличия и выраженности различных неврологических нарушений.

Для определения наиболее значимых факторов был выполнен многофакторный (дискриминантный) анализ клинических переменных (пол, возраст, ОНМК в анамнезе, уровень тревоги/депрессии, оценка MoCA, тест Тинетти – субшкалы «Равновесие» и «Ходьба», тест баланса Берг, скорость ходьбы) и параметров стабилотрии (показатели теста постуальной устойчивости, теста на пределы устойчивости, индекс колебаний теста m-CTSIB). Получена прогностическая модель, включающая 7 переменных, причем наибольшее значение в дискриминации «падений» показали ограничение предела устойчивости «вперед», женский пол и возраст (табл. 4).

Таблица 4  
Table 4Прогностическая модель развития падений при ХИГМ  
(по данным дискриминантного анализа)

## Predictive model for falls in CCI (according to discriminant analysis)

Фактор риска падения Risk factor for falls	Лямбда Уилкса: 0,82302; прил. F(7,96)=2,9491; p<0,0077 Wilks' Lambda: 0.82302; approx. F(7.96)=2.9492; p<0.0077					
	Уилкса Лямбда Wilks'- Lambda	Частная Лямбда Partial- Lambda	F-исключ. (1,96) F-remove (1.96)	p-уров. p-level	Толер. Toler.	1-толер. (R-кв.) 1-Toler. – (R-Sqr.)
Предел устойчивости «вперед» Limit of stability, forward	0,864614	0,951893	4,851631	0,030013	0,90986	0,090138
Женский пол Female	0,861001	0,955888	4,430157	0,037921	0,88949	0,110508
Возраст Age	0,885330	0,929620	7,268005	0,008289	0,82226	0,177736
Депрессия Depression	0,839375	0,980516	1,907650	0,170431	0,96931	0,030685
m-CTSIB Индекс колебания (глаза закрыты) Sway index (eyes closed)	0,844420	0,974657	2,496151	0,117414	0,87800	0,121997
Тест Тинетти (субшкала равновесие) Tinetti test (Balance subscale)	0,839530	0,980335	1,925720	0,168440	0,80341	0,196587
ОНМК в анамнезе History of acute cerebrovascular accident	0,832977	0,988047	1,161346	0,283887	0,84571	0,154295

С помощью ROC-анализа определены точки отсечения количественных переменных в прогностической модели падений: возраст старше 67 лет, уровень депрессии по HADS более 9 баллов, оценка по субшкале «Равновесие» теста Тинетти менее 15 баллов, предел устойчивости «вперед» менее 59 пунктов, индекс колебания m-CTSIB (глаза закрыты) более 0,855.

Значение показателя  $\lambda$  Уилкса свидетельствует об умеренном потенциале дискриминации события «падение» с помощью перечисленных переменных. Вместе с тем они могут рассматриваться как маркеры повышенного риска падений при ХИГМ.

**Обсуждение.** Хронические формы цереброваскулярной патологии сохраняют высокую медико-социальную значимость, что связано с распространенностью их основных факторов риска (артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета), а также старением населения и возрастзависимыми изменениями сердечно-сосудистой системы. Клинические проявления ХИГМ, наряду с когнитивными расстройствами, включают нарушения ходьбы и равновесия, в т.ч. у пациентов, не имеющих в анамнезе ОНМК. Перечисленный спектр неврологических расстройств у больных ХИГМ должен рассматриваться не только с точки зрения оценки качества жизни,

но и в аспекте риска падений, которые, как известно, являются предиктором неблагоприятного прогноза пациента, включая смерть [6]. Профилактика падений подразумевает раннюю диагностику факторов их риска и определение групп высокого риска падений [15–17].

В нашем исследовании акцент был сделан на исследовании нарушений ходьбы и равновесия у пациентов с ХИГМ, не имевших существенных функциональных ограничений в повседневной жизни. При этом легкие/умеренные нарушения ходьбы выявлены при врачебном осмотре у 66 % пациентов, что сопоставимо с частотой когнитивных расстройств (51 %). Акцентируем внимание, что в настоящее время нарушения ходьбы предлагают использовать как маркер когнитивной дисфункции, учитывая их тесную взаимосвязь, подтвержденную и в нашей когорте пациентов [18].

Специального обсуждения заслуживает тот факт, что целенаправленное использование количественных шкал ассоциировалось с увеличением частоты диагностики нарушений ходьбы – до 91 % по данным субшкалы «Ходьба» теста Тинетти. Выраженность нарушений ходьбы была тесно связана с увеличением возраста, что ранее отмечалось и другими исследователями. В частности, было показано, что в возрасте 60–69 лет нарушения ходьбы и равновесия наблюдаются только у 8 %, то время как в возрасте старше 80 лет – у 60 % [7, 8, 16]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при ХИГМ встречаемость нарушений ходьбы выше, чем у лиц того же возраста, но без цереброваскулярной патологии.

Другой важный аспект нашего исследования, который следует подчеркнуть, – это диссоциация расчетного риска падений (низкий) и установленной высокой частоты падений в анамнезе (36 %) у обследованных пациентов. Иначе говоря, шкала баланса Берг недостаточно информативна для оценки риска падений при невыраженных двигательных расстройствах.

Неустойчивость при ходьбе, риск падений определяются совокупными изменениями

как самого паттерна ходьбы, так и нарушениями равновесия, которые суммарно обуславливают устойчивость при перемещении. Стабилометрия показала, что даже при наличии легких/умеренных нарушений ходьбы имеет место нарушение устойчивости, как статической, так и динамической, в виде сокращения ее диапазона преимущественно в сагиттальной плоскости. Индекс колебаний в тесте m-CTSIB характеризует ухудшение статической составляющей устойчивости даже в пробе с открытыми глазами. Наиболее ранним признаком дефицита динамической устойчивости является ограничение ее предела при отклонении вперед, которое прогрессивно сокращается по мере нарастания расстройств ходьбы и дополняется уменьшением предела устойчивости при отклонении кзади и во фронтальной плоскости. В результате можно наблюдать изменения ходьбы в виде укорочения длины шага в сочетании с расширением базы и трудностями при изменении направления движения. Визуально это проявляется осторожной походкой и дополняется увеличением раскачивания во фронтальной плоскости. Изучение кинематики ходьбы подтвердило, что укорочение длины шага и его расширение наряду с увеличением медиолатеральных колебаний характеризуют пациентов с анамнезом падений [19, 20]. Суммарной характеристикой ходьбы является ее скорость, снижение которой менее 1 м/с показало свою значимость как фактора риска падений [4, 15].

При рассмотрении влияния депрессии на риск падений необходимо упомянуть исследование R.K. MacAulay et al., в котором установлено, что сочетание депрессии и умеренных когнитивных расстройств оказывает аддитивное влияние на риск падения, вероятно, из-за дестабилизирующего воздействия замедленной походки на баланс [21]. Включение в модель риска падений наличия ОНМК в анамнезе согласуется с пониманием влияния более выраженных структурных изменений вещества мозга на функции ходьбы и равновесия [22, 23].

Оценка риска падений (по данным стабилометрии) не отличалась от нормативных воз-

растворимых значений, хотя и ухудшалась по мере увеличения выраженности нарушений ходьбы, что не позволяет использовать этот параметр для ранней диагностики группы риска падений. Напротив, описанные выше ранние изменения баланса могут рассматриваться как важные прогностические факторы, что подтверждают результаты дискриминантного анализа. Возраст пациента старше 67 лет, оценка по субшкале «Равновесие» теста Тинетти менее 15 баллов, стабилметрические параметры статической (индекс колебаний в тесте CTSIB) и динамической устойчивости (предел устойчивости при отклонении вперед) выделены как маркеры группы риска падений у больных ХИГМ, не имеющих существенных функциональных ограничений в повседневной жизни. Необходимо подчеркнуть, что количественные показатели стабилметрических характеристик нуждаются в уточнении в

будущих исследованиях, так как могут иметь значение технические особенности используемых стабиллоплатформ и связанные с ними различия в нормативных величинах. Принципиальным выводом исследования является определение раннего преимущественного ограничения предела устойчивости «вперед» в качестве фактора риска падений у пациентов с ХИГМ.

**Заключение.** Таким образом, использование стабилметрии с определением предела устойчивости (прежде всего при отклонении вперед) и индекса колебаний в тесте m-CTSIB с закрытыми глазами наряду с клинической оценкой (возраст, оценка равновесия по шкале Тинетти, скорость ходьбы) может повысить эффективность определения группы риска падений при ХИГМ и раннего начала профилактических мероприятий для улучшения качества и прогноза жизни пациентов.

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

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Гераскина Л.А., Галаева А.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Галаева А.А., Шейхова Р.Д., Фоякин А.В.

Статистическая обработка данных: Гераскина Л.А., Фоякин А.В.

Написание и редактирование текста: Гераскина Л.А., Максимова М.Ю.

#### Литература

1. *Кадьков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В.* Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия. 4-е изд., доп. и перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 300.
2. *Mahlknecht P., Kiechl S., Bloem B.R., Willeit J., Scherfler C., Gasperi A.* Prevalence and burden of gait disorders in elderly men and women aged 60–97 years: a population-based study. PLOS ONE. 2013; 8 (7): e69627. DOI: 10.1371/journal.pone.0069627.
3. *Allali G., Launay C.P., Blumen H.M., Callisaya M.L., De Cock A.M., Kressig R.W., Srikanth V., Steinmetz J.P., Verghese J., Beauchet O.; Biomathics Consortium.* Falls, Cognitive Impairment, and Gait Performance: Results from the GOOD Initiative. J Am Med Dir Assoc. 2017; 18 (4): 335–340. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.10.008. PMID: 27914848; PMCID: PMC5366266.
4. *Kyrdalen I.L., Thingstad P., Sandvik L., Ormstad H.* Associations between gait speed and well-known fall risk factors among community-dwelling older adults. Physiother Res Int. 2019; 24 (1): e1743. DOI: 10.1002/pri.1743. PMID: 30198603.
5. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Москва: МЗ РФ; 2020. 72.
6. *Montero-Odasso M., van der Velde N., Martin F.C., Petrovic M., Tan M.P., Ryg J., Aguilar-Navarro S., Alexander N.B., Becker C., Blain H., Bourke R., Cameron I.D., Camicioli R., Clemson L., Close J., Delbaere K., Duan L., Duque G., Dyer S.M., Freiberger E., Ganz D.A., Gómez F., Hausdorff J.M., Hogan D.B., Hunter S.M.W., Jauregui J.R., Kamkar N., Kenny R.A., Lamb S.E., Latham N.K., Lipsitz L.A., Liu-Ambrose T., Logan P., Lord S.R., Mallet L., Marsh D., Milisen K., Moctezuma-Gallegos R., Morris M.E.,*

- Nieuwboer A., Perracini M.R., Pieruccini-Faria F., Pighills A., Said C., Sejdic E., Sherrington C., Skelton D.A., Dsouza S., Speechley M., Stark S., Todd C., Troen B.R., van der Cammen T., Vergheze J., Vlaeyen E., Watt J.A., Masud T.; Task Force on Global Guidelines for Falls in Older Adults.* World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age Ageing.* 2022; 51 (9): afac205. DOI: 10.1093/ageing/afac205. PMID: 36178003; PMCID: PMC9523684.
7. *Saverino A., Moriarty A., Playford D.* The risk of falling in young adults with neurological conditions: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2014; 36 (12): 963–977. DOI: 10.3109/09638288.2013.829525. PMID: 24099581.
  8. *White A.M., Tooth L.R., Peeters G.M.E.E.G.* Fall Risk Factors in Mid-Age Women: The Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Am J Prev Med.* 2018; 54 (1): 51–63. DOI: 10.1016/j.amepre.2017.10.009. PMID: 29254554.
  9. *Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H.* The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53 (4): 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.
  10. *Zigmond A.S., Snaith R.P.* The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scand.* 1983; 67 (6): 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.
  11. *Berg K.O., Wood-Dauphinee S.L., Williams J.I., Maki B.* Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health.* 1992; 83 (Suppl. 2): S7–S11. PMID: 1468055.
  12. *Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Яцко К.А., Мельченко Д.А., Римкевичус А.А., Жирова Е.С., Таратухина А.С., Ризванова А.С., Гатина Г.А., Калинин М.Э., Пирадов М.А., Берг К.* Валидация Шкалы баланса Берг в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (3): 12–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-12-18.
  13. *Tinetti M.E.* Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1986; 34 (2): 119–126. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1986.tb05480.x. PMID: 3944402.
  14. *Иванова Г.Е., Стаховская Л.В.* Диагностика и лечение нарушений равновесия при заболеваниях нервной системы. Клинические рекомендации. Москва: МЕДпресс-информ; 2017.
  15. *Гераскина Л.А., Галаева А.А., Шейхова Р.Д., Фоякин А.В., Максимова М.Ю.* Факторы риска падений у больных различных возрастных групп с хронической ишемией головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16 (3): 5–14. DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.1>.
  16. *Peeters G., Cooper R., Tooth L., van Schoor N.M., Kenny R.A.* A comprehensive assessment of risk factors for falls in middle-aged adults: co-ordinated analyses of cohort studies in four countries. *Osteoporos Int.* 2019; 30 (10): 2099–2117. DOI: 10.1007/s00198-019-05034-2. PMID: 31201482.
  17. *Wang M., Wu F., Callisaya M.L., Jones G., Winzenberg T.* Incidence and circumstances of falls among middle-aged women: a cohort study. *Osteoporos Int.* 2021; 32 (3): 505–513. DOI: 10.1007/s00198-020-05617-4. PMID: 32918563.
  18. *Hoogendijk E.O., Rijnhart J.J.M., Skoog J., Robitaille A., van den Hout A., Ferrucci L., Huisman M., Skoog I., Piccinin A.M., Hofer S.M., Muniz Terrera G.* Gait speed as predictor of transition into cognitive impairment: Findings from three longitudinal studies on aging. *Exp Gerontol.* 2020; 129: 110783. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110783. PMID: 31751664.
  19. *Caderby T., Yiou E., Peyrot N., Begon M., Dalleau G.* Influence of gait speed on the control of mediolateral dynamic stability during gait initiation. *J Biomech.* 2014; 47 (2): 417–423. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2013.11.011. PMID: 24290175.
  20. *Yoshida K., Commandeur D., Hundza S., Klimstra M.* Detecting differences in gait initiation between older adult fallers and non-fallers through multivariate functional principal component analysis. *J Biomech.* 2022; 144: 111342. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2022.111342. PMID: 36265422.
  21. *MacAulay R.K., Boeve A., D'Errico L., Halpin A., Szeles D.M., Wagner M.T.* Slower gait speed increases risk of falling in older adults with depression and cognitive complaints. *Psychol Health Med.* 2021; 1–6. DOI: 10.1080/13548506.2021.1903056. PMID: 33779435.
  22. *Ince P.G., Minett T., Forster G., Brayne C., Wharton S.B.; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study.* Microinfarcts in an older population-representative brain donor cohort (MRC CFAS): Prevalence, relation to dementia and mobility, and implications for the evaluation of cerebral Small Vessel Disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017; 43 (5): 409–418. DOI: 10.1111/nan.12363. PMID: 27664944; PMCID: PMC5516203.

23. Snir J.A., Bartha R., Montero-Odasso M. White matter integrity is associated with gait impairment and falls in mild cognitive impairment. Results from the gait and brain study. *Neuroimage Clin.* 2019; 24: 101975. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101975. PMID: 31421507; PMCID: PMC6706343.

*Поступила в редакцию 26.02.2024; принята 09.03.2024.*

#### Авторский коллектив

**Гераскина Людмила Александровна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения, ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, г. Москва, ш. Волоколамское, 80; профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: neurocor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1253-1082>.

**Галаева Амина Аюповна** – аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; невролог, Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, 16; e-mail: g.amina01@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7543-1943>.

**Шейхова Рабият Джалалутдиновна** – аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: neurocor@mail.ru, rdbudaeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2200-6502>.

**Фонякин Андрей Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения, ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, г. Москва, ш. Волоколамское, 80; e-mail: fonyakin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>.

**Максимова Марина Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая 2-м неврологическим отделением, ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, г. Москва, ш. Волоколамское, 80; e-mail: ncnmaximova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>.

#### Образец цитирования

Гераскина Л.А., Галаева А.А., Шейхова Р.Д., Фонякин А.В., Максимова М.Ю. Нарушения ходьбы и равновесия как маркеры риска падений при хронической ишемии головного мозга. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 2: 30–46. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-30-46.

## IMPAIRED GAIT AND BALANCE DISORDERS AS RISK MARKERS FOR FALLS IN CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

L.A. Geraskina<sup>1,2</sup>, A.A. Galaeva<sup>2,3</sup>, R.D. Sheykhova<sup>2</sup>, A.V. Fonyakin<sup>1</sup>, M.Yu. Maksimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Centre of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia – RUDN University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*The main clinical syndromes of chronic cerebral ischemia (CCI) are impaired gait and balance disorders, which increase risks for falls.*

*The objective of the study is to analyze correlation between impaired gait and postural instability to determine risk markers for falls in CCI patients.*

*Materials and Methods. We examined 104 CCI patients (15 men and 89 women, median age 70 (63; 76) years). The patients did not have significant functional limitations in daily life (modified Rankin scale, 0–2 points). Thirteen patients (13 %) had a history of acute cerebrovascular accidents, thirty-seven patients (36 %) had a history of falls. Moderate cognitive impairment was detected in 53 patients (51 %).*

*Impaired gait and balance disorders were assessed according to Tinetti test, Berg balance scale, and stabilometric platform. Statistica 13.0, SPSS 22 was used for statistical data processing.*

*Results. According to the Tinetti test, impaired gait was detected in 101 patients (97 %), balance disorders were found in 32 patients (31 %). According to the Berg balance scale, most patients had a low risk for falls. Stabilometry showed a decrease in the limits of stability, mainly forward. Discriminant analysis revealed that significant predictors of falls in CCI patients are the "forward" limit of stability (<59 points), female gender, age (>67 y.o.), depression (>9 points, HADS), sway index (eyes closed) in the clinical test for sensory integration and balance (>0.855), balance score for the Tinetti test (<15 points), and a history of acute cerebrovascular accident.*

*Conclusion. Stabilometry along with clinical assessment can improve the effectiveness of determining the risk group for falls in CCI patients.*

*Key words: chronic cerebral ischemia, impaired gait, balance disorders, stabilometry, risk markers for falls.*

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

### Author contributions

Research concept and design: Geraskina L.A., Galaeva A.A.

Literature search, participation in research, data processing:

Galaeva A.A., Sheykhova R.D., Fonyakin A.V.

Statistical data processing: Geraskina L.A., Fonyakin A.V.

Text writing and editing: Geraskina L.A., Maksimova M.Yu.

### References

1. Kadykov A.S., Manvelov L.S., Shakhparonova N.V. *Khronicheskie sosudistye zabolovaniya golovno mozga. Distsirkulyatornaya entsefalopatiya* [Chronic cerebrovascular diseases. Encephalopathy]. 4-e izd., dop. i pererab. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 300 (in Russian).
2. Mahlknecht P., Kiechl S., Bloem B.R., Willeit J., Scherfler C., Gasperi A. Prevalence and burden of gait disorders in elderly men and women aged 60–97 years: a population-based study. *PLOS ONE*. 2013; 8 (7): e69627. DOI: 10.1371/journal.pone.0069627.
3. Allali G., Launay C.P., Blumen H.M., Callisaya M.L., De Cock A.M., Kressig R.W., Srikanth V., Steinmetz J.P., Verghese J., Beauchet O.; Biomathics Consortium. Falls, Cognitive Impairment, and Gait Performance: Results from the GOOD Initiative. *J Am Med Dir Assoc*. 2017; 18 (4): 335–340. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.10.008. PMID: 27914848; PMCID: PMC5366266.
4. Kyrvalen I.L., Thingstad P., Sandvik L., Ormstad H. Associations between gait speed and well-known fall risk factors among community-dwelling older adults. *Physiother Res Int*. 2019; 24 (1): e1743. DOI: 10.1002/pri.1743. PMID: 30198603.
5. *Padeniya u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Klinicheskie rekomendatsii* [Falls in elderly and senile patients. Clinical guidelines]. Moscow: MZ RF; 2020. 72 (in Russian).
6. Montero-Odasso M., van der Velde N., Martin F.C., Petrovic M., Tan M.P., Ryg J., Aguilar-Navarro S., Alexander N.B., Becker C., Blain H., Bourke R., Cameron I.D., Camicioli R., Clemson L., Close J., Delbaere K., Duan L., Duque G., Dyer S.M., Freiberger E., Ganz D.A., Gómez F., Hausdorff J.M., Hogan D.B., Hunter S.M.W., Jauregui J.R., Kamkar N., Kenny R.A., Lamb S.E., Latham N.K., Lipsitz L.A., Liu-Ambrose T., Logan P., Lord S.R., Mallet L., Marsh D., Milisen K., Moctezuma-Gallegos R., Morris M.E., Nieuwboer A., Perracini M.R., Pieruccini-Faria F., Pighills A., Said C., Sejdic E., Sherrington C., Skelton D.A., Dsouza S., Speechley M., Stark S., Todd C., Troen B.R., van der Cammen T., Verghese J., Vlaeyen E., Watt J.A., Masud T.; Task Force on Global Guidelines for Falls in Older Adults. World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age Ageing*. 2022; 51 (9): afac205. DOI: 10.1093/ageing/afac205. PMID: 36178003; PMCID: PMC9523684.
7. Saverino A., Moriarty A., Playford D. The risk of falling in young adults with neurological conditions: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2014; 36 (12): 963–977. DOI: 10.3109/09638288.2013.829525. PMID: 24099581.
8. White A.M., Tooth L.R., Peeters G.M.E.E.G. Fall Risk Factors in Mid-Age Women: The Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Am J Prev Med*. 2018; 54 (1): 51–63. DOI: 10.1016/j.amepre.2017.10.009. PMID: 29254554.



9. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53 (4): 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.
10. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scand.* 1983; 67 (6): 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.
11. Berg K.O., Wood-Dauphinee S.L., Williams J.I., Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health.* 1992; 83 (Suppl. 2): S7–S11. PMID: 1468055.
12. Suponeva N.A., Yusupova D.G., Zimin A.A., Zaitsev A.B., Yatsko K.A., Mel'chenko D.A., Rimkevichus A.A., Zhironova E.S., Taratukhina A.S., Rizvanova A.S., Gatina G.A., Kalinkina M.E., Piradov M.A., Berg K. Validatsiya Shkaly balansa Berg v Rossii [Validation of the Berg balance scale in Russia]. *Nevrologiya, neŕopsikhiatriya, psikhosomatika.* 2021; 13 (3): 12–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-12-18 (in Russian).
13. Tinetti M.E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1986; 34 (2): 119–126. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1986.tb05480.x. PMID: 3944402.
14. Ivanova G.E., Stakhovskaya L.V. *Diagnostika i lechenie narusheniy ravnovesiya pri zabolevaniyakh nervnoy sistemy. Klinicheskie rekomendatsii* [Diagnosis and treatment of balance disorders in nervous diseases. Clinical guidelines]. Moscow: MEDpress-inform; 2017 (in Russian).
15. Geraskina L.A., Galaeva A.A., Sheykova R.D., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu. Faktory riska padeniy u bol'nykh razlichnykh vozrastnykh grupp s khronicheskoy ishemiey golovnogo mozga [Risk factors for falls in different age groups of patients with chronic cerebral ischemia]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2022; 16 (3): 5–14. DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.1> (in Russian).
16. Peeters G., Cooper R., Tooth L., van Schoor N.M., Kenny R.A. A comprehensive assessment of risk factors for falls in middle-aged adults: co-ordinated analyses of cohort studies in four countries. *Osteoporos Int.* 2019; 30 (10): 2099–2117. DOI: 10.1007/s00198-019-05034-2. PMID: 31201482.
17. Wang M., Wu F., Callisaya M.L., Jones G., Winzenberg T. Incidence and circumstances of falls among middle-aged women: a cohort study. *Osteoporos Int.* 2021; 32 (3): 505–513. DOI: 10.1007/s00198-020-05617-4. PMID: 32918563.
18. Hoogendijk E.O., Rijnhart J.J.M., Skoog J., Robitaille A., van den Hout A., Ferrucci L., Huisman M., Skoog I., Piccinin A.M., Hofer S.M., Muniz Terrera G. Gait speed as predictor of transition into cognitive impairment: Findings from three longitudinal studies on aging. *Exp Gerontol.* 2020; 129: 110783. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110783. PMID: 31751664.
19. Caderby T., Yiu E., Peyrot N., Begon M., Dalleau G. Influence of gait speed on the control of mediolateral dynamic stability during gait initiation. *J Biomech.* 2014; 47 (2): 417–423. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2013.11.011. PMID: 24290175.
20. Yoshida K., Commandeur D., Hundza S., Klimstra M. Detecting differences in gait initiation between older adult fallers and non-fallers through multivariate functional principal component analysis. *J Biomech.* 2022; 144: 111342. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2022.111342. PMID: 36265422.
21. MacAulay R.K., Boeve A., D'Errico L., Halpin A., Szeles D.M., Wagner M.T. Slower gait speed increases risk of falling in older adults with depression and cognitive complaints. *Psychol Health Med.* 2021; 1–6. DOI: 10.1080/13548506.2021.1903056. PMID: 33779435.
22. Ince P.G., Minett T., Forster G., Brayne C., Wharton S.B.; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study. Microinfarcts in an older population-representative brain donor cohort (MRC CFAS): Prevalence, relation to dementia and mobility, and implications for the evaluation of cerebral Small Vessel Disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017; 43 (5): 409–418. DOI: 10.1111/nan.12363. PMID: 27664944; PMCID: PMC5516203.
23. Snir J.A., Bartha R., Montero-Odasso M. White matter integrity is associated with gait impairment and falls in mild cognitive impairment. Results from the gait and brain study. *Neuroimage Clin.* 2019; 24: 101975. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101975. PMID: 31421507; PMCID: PMC6706343.

Received Febraury 26, 2024; accepted March 09, 2024.

**Information about the authors**

**Geraskina Lyudmila Aleksandrovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cardioneurology, 2<sup>nd</sup> Neurological Department, Research Centre of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe Rd, 80; Professor, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery named after. Yu.S. Martynov, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN University. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: neurocor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1253-1082>.

**Galaeva Amina Ayupovna**, Postgraduate Student, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery named after. Yu.S. Martynov, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN University. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; Neurologist, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 129226, Russia, Moscow, 1-ya Leonov St., 16; e-mail: g.amina01@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7543-1943>.

**Sheykova Rabiya Dzhahalutdinovna**, Postgraduate Student, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery named after. Yu.S. Martynov, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN University. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: neurocor@mail.ru, rdbudaeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2200-6502>.

**Fonyakin Andrey Viktorovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Cardioneurology, 2<sup>nd</sup> Neurological Department, Research Centre of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe Rd, 80; e-mail: fonyakin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>.

**Maksimova Marina Yur'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the 2<sup>nd</sup> Neurological Department, Research Centre of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe Rd, 80; e-mail: ncnmaksimova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>.

**For citation**

Geraskina L.A., Galaeva A.A., Sheykova R.D., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu. Narusheniya khod'by i ravnovesiya kak markery riska padeniy pri khronicheskoy ishemii golovnogo mozga [Impaired gait and balance disorders as risk markers for falls in chronic cerebral ischemia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 2: 30–46. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-30-46 (in Russian).

УДК 616.831-005.4+616.24-008.444  
DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-47-57

## ПСИХОПАТОЛОГИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

А.А. Пунина, Н.П. Грибова

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Смоленск, Россия

*Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является наиболее распространенным расстройством сна во всем мире, поражающим 2–6 % взрослого населения и увеличивающимся до 15–26 % у лиц старше 70 лет. Основными дневными симптомами при СОАС являются снижение настроения, концентрации внимания, дневная сонливость. Такие же жалобы часто предъявляют пациенты с хронической ишемией головного мозга (ХИМ). Указанные симптомы хоть и являются характерными для эмоционально-аффективных расстройств, чаще данные больные попадают в поле зрения неврологов.*

*Целью настоящего исследования является выявление особенностей эмоционально-аффективных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна.*

*Материалы и методы. В исследовании приняли участие 45 пациентов в возрасте от 50 до 78 лет с диагнозом ХИМ 1–2 степени. Пациенты обследовались на наличие СОАС методом кардиореспираторного мониторинга. Оценка психоэмоционального статуса у лиц с ХИМ и различными степенями СОАС производилась с помощью шкал HADS, SHAPS, ESS. Статистический анализ основных показателей кардиореспираторного мониторинга проводился для определения критического уровня средней ночной сатурации, при котором выявляются депрессивные симптомы у данных пациентов.*

*Результаты. Обнаружено, что у пациентов с тяжелым СОАС более выражены депрессивные симптомы и ангедония, но ниже уровень тревоги, чем у пациентов с ХИМ без тяжелого СОАС. Определены критические уровни средней ночной сатурации для развития симптомов депрессии ( $SpO_2_{ср} < 89\%$ ) и клинически выраженной депрессии ( $SpO_2_{ср} < 87\%$ ).*

*Выводы. Установлено, что депрессия является наиболее распространенным эмоциональным расстройством у пациентов с ХИМ и сопутствующим СОАС. Определены критические уровни средней ночной сатурации для возникновения депрессивных расстройств у больных с ХИМ 1–2 степени.*

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, синдром обструктивного апноэ сна, тревога, депрессия, эмоционально-аффективные расстройства.

**Введение.** Наряду с когнитивными и двигательными нарушениями одними из часто встречающихся проявлений хронической ишемии головного мозга (ХИМ) являются нарушения эмоциональной сферы [1]. Тревожные и депрессивные расстройства у пожилых людей могут выступать как в качестве сопутствующего заболевания при цереброваскулярной патологии, так и в качестве одного из основных симптомов хронической ишемии головного мозга. На эмоциональную сферу пациентов с ХИМ также оказывает влияние высокая комор-

бидность, часто встречающаяся у данной когорты пациентов [2]. Одним из наименее изученных сопутствующих заболеваний является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), который опосредованно оказывает влияние на течение ХИМ, вызывая частые ночные пробуждения и интермиттирующую гипоксию [3]. В связи с этим он может влиять на уровень тревоги и депрессии у пациентов данной категории, создавая предпосылки для развития эмоционально-аффективных нарушений вторичного характера. СОАС является наиболее рас-

пространенным расстройством сна во всем мире, частота встречаемости которого среди взрослого населения составляет 2–6 %, а у лиц старше 70 лет увеличивается до 15–26 % [4].

Имеющиеся данные указывают на то, что в развитии депрессии играют роль различные сосудистые механизмы. Гипотеза сосудистой депрессии, или подкорковой ишемической депрессии, представленная G.S. Alexopoulos et al., подразумевает, что цереброваскулярные заболевания могут способствовать развитию, ускорять прогрессирование или хронизировать некоторые депрессивные синдромы. Патогенетически важны поражение мелких сосудов головного мозга, макроангиопатия и эндотелиальная дисфункция вместе с рядом метаболических факторов риска, таких как диабет и дислипидемия. Эти механизмы могут вызывать повреждения белого и серого вещества подкорковых областей, нарушая работу важных нейронных цепей, включая лобно-лимбическую сеть [5].

С нарушением дыхания во сне также ассоциируются ряд аффективных синдромов, которые значительно влияют на качество жизни пациентов с ХИМ. Дневные проявления таких синдромов включают сонливость, утомляемость, изменения личности, раздражительность, апатию, но не ограничиваются ими [6]. В ряде исследований доказана прямая связь между тяжелой формой СОАС и артериальной гипертензией, эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом и повышенным риском поражения мозговой ткани [7–9]. Следовательно, можно предположить, что у пациентов с нарушением дыхания во сне и сердечно-сосудистой патологией возможно развитие сосудистой депрессии, однако такие исследования пока не проводились. Интермиттирующая ночная гипоксия, наблюдаемая у пациентов с СОАС, приводит к ишемической реперфузии различных областей головного мозга, в т.ч. и отвечающих за эмоциональную составляющую поведенческого акта: гиппокампа, миндалы, префронтальной коры, что говорит о наличии структурного компонента в патогенезе эмоциональных расстройств при СОАС [10]. К особенностям симптоматики та-

кого депрессивного синдрома можно отнести выраженный когнитивный дефицит, психомоторную заторможенность, снижение критического отношения к своему состоянию, недееспособность, несоответствующую степени тяжести депрессии, а также нарушение исполнительных функций [5].

**Цель исследования.** Выявление особенностей эмоционально-аффективных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга и синдромом обструктивного апноэ сна, определение критических параметров средней ночной сатурации для возникновения депрессивных симптомов.

**Материалы и методы.** Обследованы 45 госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом ХИМ 1–2 степени (25 мужчин (56 %) и 20 женщин (44 %)) в возрасте от 50 до 78 лет. Исследование проводилось на базе областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленская областная клиническая больница».

Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании, при проведении диагностических мероприятий соблюдались все санитарно-гигиенические правила и нормы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Смоленского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 09.09.2023) и соответствовал принципам Хельсинкской декларации.

Основным критерием включения в исследование являлось наличие диагноза ХИМ 1–2 степени, подтвержденного характерными клиническими симптомами и результатами нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии: оценка структурных изменений головного мозга в соответствии с критериями Fazekas, 1987) или признаками хронической ишемии, выявленными при проведении мультиспиральной компьютерной томографии: расширением перивентрикулярных пространств, наружной заместительной гидроцефалией, кальцификацией сосудов головного мозга и др. Дополнительными условиями являлись наличие одного или нескольких факторов риска развития ХИМ, таких как дислипиде-

демия, артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение сосудов, курение и пр.

В исследование не включались больные с острыми нарушениями мозгового кровообращения, черепно-мозговыми травмами, операциями на головном мозге, тяжелыми психическими заболеваниями, деменциями, нейродегенеративными заболеваниями ЦНС в анамнезе, имеющие тяжелые сопутствующие заболевания в стадии обострения, а также принимающие лекарственные препараты, воздействующие на дыхательный центр, анксиолитики, нейролептики и антидепрессанты.

Всем пациентам проводился кардиореспираторный мониторинг прибором SomnoCheck Micro Cardio (Loewenstein Medical (Weinmann), Германия) для диагностики синдрома ночного апноэ. Регистрация данных осуществлялась в период ночного сна с 23:00 до 7:00 следующего дня (время записи составляло 8 ч). Анализ данных осуществлялся с использованием программного обеспечения SOMNOlab v2.19.

При проведении анализа результатов кардиореспираторного мониторинга оценивались следующие показатели: АНІ (или ИАГ – индекс апноэ/гипноэ, представленный суммой эпизодов апноэ и гипноэ за час сна), ААІ (Autonomic Activation Index – индекс автономной (вегетативной) активации – количество автономных активаций (микроробуждений) в час), ААІ resp (количество автономных активаций в час, обусловленных респираторным событием), ААІ non resp (количество автономных активаций в час, не обусловленных респираторным явлением), SpO<sub>2</sub>cp (средняя сатурация в течение ночи). Клинически значимым считался ААІ>40. Степень СОАС устанавливалась на основании индекса АНІ (АНІ<5 – отсутствие СОАС, 5≤АНІ<15 – легкая степень тяжести, 15≤АНІ<30 – средняя степень тяжести, АНІ≥30 – тяжелая степень СОАС) согласно классификации, приведенной в рекомендациях Российского общества сомнологов (РОС), утвержденных конференцией РОС 16.02.2018.

Оценка эмоциональной сферы проводилась с использованием Госпитальной шкалы

тревоги и депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, 1983). Эта шкала разработана для оценки степени выраженности тревоги и депрессии среди больных непсихиатрического профиля. HADS состоит из двух субшкал: HADS-A – для оценки уровня тревоги и HADS-D – для оценки депрессивных симптомов [11]. В научных исследованиях HADS рекомендована как точный инструмент диагностики тревожных и депрессивных состояний среди пациентов с подозрением на СОАС [12]. Наличие субклинической тревоги устанавливается при оценке по шкале HADS-A от 8 до 10 баллов включительно, наличие субклинической депрессии – при оценке по шкале HADS-D 8–10 баллов включительно. Клинически выраженные симптомы тревоги и депрессии выявляются при HADS-A>10 и HADS-D>10 соответственно [13].

Клиническая оценка выраженности дневной сонливости проводилась по шкале сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS, 1991).

Уровень ангедонии устанавливался с помощью шкалы оценки ангедонии Снайта – Гамильтона (Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS, 1995), позволяющей оценить четыре составляющие гедонии/ангедонии: социальную активность, интерес, сферу чувств и аппетит [14].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием ПО MS Office Excel (Microsoft 365) и Statistica 10. Для анализа применялся метод непараметрической статистики – U-критерий Манна – Уитни, λ-критерий Колмогорова – Смирнова. Доверительный интервал (ДИ) принимался равным 95 %. Проверка статистических гипотез проводилась на уровне значимости p=0,05. Все данные представлены в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей: Me [Q1; Q3].

**Результаты и обсуждение.** Все пациенты, включенные в исследование, страдали артериальной гипертензией (100 %); сахарный диабет 2-го типа имели 22 чел., что составляло 49 % от общего числа испытуемых. Нормальную массу тела имел всего один пациент (2,2 %), избыточную массу тела – 9 чел.

(20 %), ожирение I степени – 11 (24,5 %), ожирение II степени – 6 (13,3 %), III степень ожирения была выявлена у 18 (40 %) испытуемых. Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 29 (64,4 %) чел. Хроническая сердечная недостаточность выявлена у 15 (33,3 %) пациентов. Бронхиальной астмой страдали 14 (31 %) испытуемых, хронической обструктивной болезнью легких – 7 (15,6 %) чел.

СОАС был установлен у 38 (84,4 %) больных: легкая степень СОАС наблюдалась у 22,2 % (n=10), средняя степень – у 17,8 % (n=8), тяжелая степень – у 44,4 % (n=20). При оценке уровня тревоги и депрессии повышенный уровень тревожности наблюдался у 22 (49 %) чел., явления депрессии – у 29 (64,4 %). Клиническая характеристика исследуемых представлена в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1

**Клиническая характеристика пациентов  
с хронической ишемией головного мозга 1–2 степени (n=45)**

**Clinical characteristics of patients with chronic cerebral ischemia, types 1–2 (n=45)**

Показатель Parameter	Значения Value	
	Me [Q1; Q3]	Интервал изменения Variation interval
Возраст, лет Age, y.o.	54 [50; 62]	50–78
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	36,1 [31,3; 42,6]	24,2–56,1
АИ, событий/ч АИ, events per hour	23,5 [9,4; 63,9]	1,2–98,7
SpO <sub>2</sub> ср, % SpO <sub>2</sub> avg, %	92 [88; 94]	76–97
ААИ, событий/ч ААИ, events per hour	28,1 [17,7; 52,7]	3–79,8
ААИ resp, событий/ч ААИ resp, events per hour	14,6 [3; 40]	1–69,2
ААИ non resp, событий/ч ААИ non resp, events per hour	10,6 [8,6; 16]	1–32,2
ESS, баллов ESS, points	8 [3; 19]	1–24
HADS-A, баллов HADS-A, points	7 [4; 12]	0–19
HADS-D, баллов HADS-D, points	8 [5; 12]	0–18
SHAPS, баллов SHAPS, points	3 [2; 6]	0–12

Для определения взаимосвязи рисков возникновения эмоционально-аффективных расстройств с тяжелой степенью СОАС при ХИМ пациенты были разделены на две группы: первая (n=20) – пациенты с тяжелой степенью

ночного апноэ (АИ $\geq$ 30), вторая (n=25) – с легкой и средней степенями тяжести СОАС и не имеющие диагноза СОАС (АИ<30). Медиана показателя АИ в первой группе составила 66 (48; 70), во второй группе – 10 (5; 16).

Группы были сопоставимы по возрасту: 53 (50; 60) и 57 (51; 66) лет соответственно. Между группами выявлены достоверные статистические различия в индексе массы тела (44 (39; 49) и 32 (29; 36) кг/м<sup>2</sup> соответственно,  $U=62,0$ ;  $p<0,01$ ), что подтверждает положение о том, что одной из основных причин развития СОАС является ожирение. Пациенты с

ИМТ>29 кг/м<sup>2</sup> имеют в 8–12 раз более высокую вероятность развития СОАС по сравнению с лицами, не имеющими проблем с лишним весом [15, 16]. Результаты статистического анализа данных эмоциональной сферы и основных показателей кардиореспираторного мониторинга групп сравнения представлены в табл. 2.

Таблица 2  
Table 2

**Показатели кардиореспираторного мониторинга и эмоциональной сферы по шкалам HADS и SHAPS в группах с АНІ≥30 и АНІ<30**

**Parameters of cardiorespiratory monitoring and emotional sphere according to HADS and SHAPS in groups with АНІ≥30 and АНІ<30**

Показатель Parameter	1-я группа (АНІ≥30), n=20 Group 1 (АНІ≥30), n=20	2-я группа (АНІ<30), n=25 Group 2 (АНІ<30), n=25	U	p
SpO <sub>2</sub> cp, % SpO <sub>2</sub> avrg, %	87 [84; 90]	94 [92; 95]	70,5	<0,01*
AAI, событий/ч AAI, events per hour	54 [39; 63]	22 [13; 25]	23,0	<0,01*
AAI resp, событий/ч AAI resp, events per hour	46 [32; 50]	4 [2; 9]	10,0	<0,01*
AAI non resp, событий/ч AAI non resp, events per hour	10 [9; 12]	12 [9; 17]	201,0	0,27
HADS-A, баллов HADS-A, points	4 [3; 7]	11 [7; 15]	91,0	<0,01*
HADS-D, баллов HADS-D, points	12 [9; 13]	6 [4; 9]	103,5	<0,01*
SHAPS, баллов SHAPS, points	7 [5; 9]	2 [1; 3]	17,5	<0,01*

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

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

Полученные данные указывают на достоверные различия в уровне тревоги, депрессии и ангедонии в исследуемых группах, при этом пациенты с АНІ≥30 имели более высокий уровень депрессии и ангедонии, но меньший уровень тревоги, чем пациенты с АНІ<30.

Исследования, направленные на выявление взаимосвязи между СОАС и эмоционально-аффективными расстройствами, проводятся уже долгое время, однако получаемые результаты носят противоречивый характер.

Так, в исследовании, проведенном на 9817 добровольцах с СОАС, Mei Li, Xue Zou обнаружили высокую частоту симптомов депрессии среди взрослых пациентов, что согласуется с полученными нами данными. Более того, они установили положительную корреляцию между тяжестью СОАС и выраженностью симптомов депрессии [17].

В то же время Н. Gharsalli и С. Harizi на меньшей выборке не выявили связи между АНІ и показателями по шкале HADS [18]. Бо-

лее того, сонливость, заторможенность, усталость и потеря энергии, наблюдаемые у пациентов с СОАС, сами по себе являются критериями депрессивного расстройства, что отражено в диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5) [19]. В нашем исследовании у пациентов первой группы наблюдался более высокий уровень дневной сонливости по шкале ESS в сравнении со второй группой (19 [17; 20] и 4 [2; 7] соответственно,  $U=20,0$ ;  $p<0,01$ ).

Достоверно более низкий балл по шкале HADS-A при  $AHI \geq 30$  указывает на отсутствие склонности к тревожным состояниям у наших пациентов с тяжелой степенью обструктивного апноэ сна. Жалобы этих больных носили преимущественно астенический характер, прослеживалась склонность к апатии и ангедонии. Для больных с СОАС характерна эгосинтонность, восприятие болезни как собственного состояния и пассивное совладаю-

щее поведение в отношении собственного здоровья, отсутствие выраженной тревоги и субъективная удовлетворенность уровнем своего физического состояния [20].

В связи с тем что тяжелая степень обструктивного апноэ сна ассоциирована с развитием депрессии, встает вопрос о вычислении критических параметров средней ночной сатурации для развития депрессивных симптомов. С этой целью использовался  $\lambda$ -критерий Колмогорова – Смирнова, позволяющий найти точку, в которой сумма накопленных расхождений между двумя распределениями является наибольшей, и оценить достоверность этого расхождения. Определение критических значений критерия  $\lambda$  для данного количества наблюдений ( $n=45$ ) производилось по статистической таблице Колмогорова – Смирнова. Результаты вычисления максимального значения разницы между накопленными эмпирическими и теоретическими частотами представлены в табл. 3, 4.

Таблица 3

Table 3

**Определение максимального значения разности между накопленными эмпирическими ( $f^*_{\text{эмп}}$ ) и теоретическими ( $f^*_{\text{теор}}$ ) частотами наличия симптомов депрессии в группах с различными уровнями  $SpO_2\text{cp}$**

**Determination of maximum difference between accumulated empirical ( $f^*_{\text{em}}$ ) and theoretical ( $f^*_{\text{theor}}$ ) frequencies of depressive symptoms in groups with different  $SpO_2\text{avrg}$  levels**

	$SpO_2\text{cp}, \% / SpO_2\text{avrg}$						
	76–78	79–81	82–84	85–87	88–90	91–93	94–97
$f^*_{\text{эмп}}$ $f^*_{\text{em}}$	0,500	0,750	0,875	0,909	0,889	0,778	0,644
$f^*_{\text{теор}}$ $f^*_{\text{theor}}$	0,644	0,644	0,644	0,644	0,644	0,644	0,644
$\Lambda$	0,144	0,106	0,231	<b>0,265</b>	0,245	0,134	0,000



Таблица 4  
Table 4

**Определение максимального значения разности между накопленными эмпирическими ( $f^*_{\text{эмп}}$ ) и теоретическими ( $f^*_{\text{теор}}$ ) частотами наличия клинически выраженной депрессии в группах с различными уровнями  $\text{SpO}_2\text{cp}$**

**Determination of maximum difference between accumulated empirical ( $f^*_{\text{em}}$ ) and theoretical ( $f^*_{\text{theor}}$ ) frequencies of clinically significant depression in groups with different  $\text{SpO}_2\text{avrg}$  levels**

	$\text{SpO}_2\text{cp, \%} / \text{SpO}_2\text{avrg}$						
	76–78	79–81	82–84	85–87	88–90	91–93	94–97
$f^*_{\text{эмп}}$ $f^*_{\text{em}}$	0,500	0,750	0,875	0,909	0,722	0,593	0,422
$f^*_{\text{теор}}$ $f^*_{\text{theor}}$	0,422	0,422	0,422	0,422	0,422	0,422	0,422
$\lambda$	0,078	0,328	0,453	<b>0,487</b>	0,300	0,171	0,000

На долю пациентов с  $\text{HADS-D} > 7$  пришлось 64,4 % от общего числа пациентов, что соответствует  $f^*_{\text{теор}} = 0,644$ . При обработке данных с помощью критерия Колмогорова – Смирнова статистически значимое различие наблюдалось при  $\lambda = 0,265$ , из чего следует, что  $\text{SpO}_2\text{cp} < 89\%$  с вероятностью  $p < 0,01$  связана с развитием симптомов депрессии. Клинически выраженную депрессию ( $\text{HADS-D} > 10$ ) имели 42,2 % испытуемых ( $f^*_{\text{теор}} = 0,422$ ), достоверное различие было получено при значении  $\lambda = 0,487$ , что говорит о развитии клинически выраженной депрессии при  $\text{SpO}_2\text{cp} < 87\%$  с вероятностью  $p < 0,01$ .

Широко известно, что активность триптофангидроксилазы – фермента, участвующего в синтезе серотонина, – является кислородозависимой. То есть в условиях гипоксии наблюдается значительное снижение уровня 5-гидроксириптофана, а следовательно, и серотонина в головном мозге [21]. Помимо хорошо известной роли снижения серотонина в возникновении депрессии, существуют и другие важные факторы, в частности нейровоспаление, окислительный стресс и дисбаланс уровней нейротрансмиттеров, таких как дофамин и глутамат [22]. Нелеченый СОАС приводит к повыше-

нию уровня провоспалительных цитокинов и снижению активности антиоксидантной системы [23]. Следовательно, развитие депрессии при СОАС и опосредованной им гипоксии ввиду общности патогенетического воздействия является патогенетически обоснованным.

**Заключение.** Наше исследование продемонстрировало, что пациенты, страдающие хронической ишемией головного мозга и тяжелой степенью обструктивного апноэ сна ( $\text{AHI} \geq 30$ ), имеют большую склонность к депрессии и ангедонии, но более низкий уровень тревоги в сравнении с лицами без тяжелой степени СОАС ( $\text{AHI} < 30$ ).

Определение критических значений уровня средней ночной сатурации, при которых наблюдается возникновение депрессивных расстройств, может быть полезно для врачей-клиницистов, занимающихся проблемой СОАС у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Повышение настороженности относительно возможного развития эмоционально-аффективных расстройств у этой когорты пациентов должно привести к своевременной диагностике и лечению депрессии, следствием которой является низкая комплаентность и снижение качества жизни.

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

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Пунина А.А., Грибова Н.П.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала:

Пунина А.А., Грибова Н.П.

Статистическая обработка данных: Пунина А.А., Грибова Н.П.

Анализ и интерпретация данных: Пунина А.А., Грибова Н.П.

Написание и редактирование текста: Пунина А.А., Грибова Н.П.

**Литература**

1. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Багманян С.Д. Хроническая ишемия мозга – междисциплинарная проблема. Терапия. 2021; (5): 149–156. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.149-156>.
2. Jellinger K.A. Pathomechanisms of Vascular Depression in Older Adults. *Int J Mol Sci.* 2021; 23 (1): 308. DOI: 10.3390/ijms23010308.
3. Мареева Т.С., Куликова А.С. Синдром обструктивного апноэ сна и соматическая патология. Молодежь, наука, медицина. 2021; 1: 153–154.
4. Rey de Castro J., Rosales-Mayor E. Depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep Breath.* 2013; 17 (2): 615–620. DOI: 10.1007/s11325-012-0731-1.
5. Alexopoulos G.S., Bruce M.L., Silbersweig D., Kalayam B., Stern E. Vascular depression: a new view of late-onset depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 1999; 1 (2): 68–80. DOI: 10.31887/DCNS.1999.1.2/galexopoulos.
6. Franco C.M., Lima A.M., Ataíde L.Jr. Obstructive sleep apnea severity correlates with cellular and plasma oxidative stress parameters and affective symptoms. *J Mol Neurosci.* 2012; 47 (2): 300–310. DOI: 10.1007/s12031-012-9738-0.
7. Li M., Hou W.S., Zhang X.W. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol.* 2014; 172 (2): 466–469. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.230.
8. Drager L.F., McEvoy R.D., Barbe F. INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation.* 2017; 136 (19): 1840–1850. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400.
9. Wang X., Ouyang Y., Wang Z. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2013; 169 (3): 207–214. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.088.
10. Анцыборов А.В., Калинин А.В., Дубатова И.В. Сон и депрессия: что мы знаем и что предстоит узнать? Интерактивная наука. 2020; 7 (53): 33–49. DOI: 10.21661/ir-551927.
11. Морозова М.А., Потанин С.С., Бениаишвили А.Г. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. Профилактическая медицина. 2023; 26 (4): 7–14.
12. Heatley E.M., Harris M., Battersby M. Obstructive sleep apnoea in adults: a common chronic condition in need of a comprehensive chronic condition management approach. *Sleep Med Rev.* 2013; 17 (5): 349–355. DOI: 10.1016/j.smrv.2012.09.004.
13. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67 (6): 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
14. Snaith R.P., Hamilton M., Morley S. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry.* 1995; 167 (1): 99–103. DOI: 10.1192/bjp.167.1.99.
15. Deegan P.C., McNicholas W.T. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1996; 9 (1): 117–124. DOI: 10.1183/09031936.96.09010117.
16. Бузунов П.В. Ожирение и синдром обструктивного апноэ во сне: как разорвать порочный круг. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (2): 30–33.
17. Li M., Zou X., Lu H. Association of sleep apnea and depressive symptoms among US adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2023; 23 (1): 427. DOI: 10.1186/s12889-023-15358-8.
18. Gharsalli H., Harizi C., Zaouche R. Prevalence of depression and anxiety in obstructive sleep apnea. *Tunis Med.* 2022; 100 (7): 525–533.
19. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. Washington: DC, American Psychiatric Association; 2022.

20. Петрова Н.Н. Психическое состояние, личностные особенности и качество жизни больных с обструктивным апноэ сна. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2011; 1 (64): 50–53.
21. Correia A.S., Vale N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. Int J Mol Sci. 2022; 23 (15): 84–93. DOI: 10.3390/ijms23158493.
22. Kovalzon V.M. Serotonin, Sleep and Depression: A Hypothesis. Serotonin and the CNS – New Developments in Pharmacology and Therapeutics. IntechOpen. 2022. DOI: 10.5772/intechopen.96525.
23. Zhou L., Chen P., Peng Y. Role of Oxidative Stress in the Neurocognitive Dysfunction of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 9626831. DOI: 10.1155/2016/9626831.

Поступила в редакцию 19.01.2024; принята 14.04.2024.

#### Авторский коллектив

**Пунина Анна Александровна** – очный аспирант кафедры неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии ФДПО, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, 28; e-mail: apunina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5233-2190>.

**Грибова Наталья Павловна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии ФДПО, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, 28; e-mail: nevprofpk@smolgm.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2853-4501>.

#### Образец цитирования

Пунина А.А., Грибова Н.П. Психопатология эмоциональной сферы у пациентов с хронической ишемией головного мозга и синдромом обструктивного апноэ сна. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 2: 47–57. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-47-57.

## PSYCHOPATHOLOGY OF EMOTIONAL SPHERE IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

A.A. Punina, N.P. Gribova

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

*Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common sleep disorder globally. OSA affects 2–6 % of the adult population and 15–26 % of those aged over 70. The main daytime OSA symptoms are daytime sleepiness, decreased mood and concentration. Patients with chronic cerebral ischemia (CCI) often have the same complaints. Although such symptoms characterize emotional and affective disorders, the patients are usually treated by neurologists.*

*The purpose of the study is to identify the characteristics of emotional and affective disorders in patients with chronic cerebral ischemia and obstructive sleep apnea.*

*Materials and Methods. The study involved 45 patients aged 50–78 with CCI, type 1–2. Patients were examined for OSA and underwent cardiorespiratory monitoring. The psychoemotional status of individuals with CCI and OSA was assessed according to HADS, SHAPS, and ESS. Statistical analysis of cardiorespiratory monitoring parameters determined the critical level of average night saturation, at which depressive symptoms are detected.*

*Results. It was found that patients with severe OSA had more severe depressive symptoms and anhedonia, but lower anxiety levels compared with CCI patients without severe OSA. The authors determined critical levels of mean night saturation for development of depression ( $SpO_2\text{avg} < 89\%$ ) and clinically significant depression ( $SpO_2\text{avg} < 87\%$ ).*

*Conclusion. Depression is proved to be the most common emotional disorder in patients with CCI and concomitant OSA. The authors determined critical levels of average night saturation for depressive disorders in patients with CCI type 1–2.*

**Key words:** chronic cerebral ischemia, obstructive sleep apnea, anxiety, depression, emotional and affective disorders.

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

### Author contributions

Research concept and design: Punina A.A., Gribova N.P.

Literature search, participation in research, data processing:

Punina A.A., Gribova N.P.

Statistical data processing: Punina A.A., Gribova N.P.

Data analysis and interpretation: Punina A.A., Gribova N.P.

Text writing and editing: Punina A.A., Gribova N.P.

### References

1. Chukanova E.I., Chukanova A.S., Bagmanyany S.D. Khronicheskaya ishemiya mozga – mezhdistsiplinarnaya problema [Chronic cerebral ischemia as an interdisciplinary problem]. *Terapiya*. 2021; (5): 149–156. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.149-156> (in Russian).
2. Jellinger K.A. Pathomechanisms of Vascular Depression in Older Adults. *Int J Mol Sci*. 2021; 23 (1): 308. DOI: 10.3390/ijms23010308.
3. Mareeva T.S., Kulikova A.S. Sindrom obstruktivnogo apnoe sna i somaticheskaya patologiya [Obstructive sleep apnea and somatic pathology]. *Molodezh', nauka, meditsina*. 2021; 1: 153–154 (in Russian).
4. Rey de Castro J., Rosales-Mayor E. Depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep Breath*. 2013; 17 (2): 615–620. DOI: 10.1007/s11325-012-0731-1.
5. Alexopoulos G.S., Bruce M.L., Silbersweig D., Kalayam B., Stern E. Vascular depression: a new view of late-onset depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 1999; 1 (2): 68–80. DOI: 10.31887/DCNS.1999.1.2/galexopoulos.
6. Franco C.M., Lima A.M., Ataíde L.Jr. Obstructive sleep apnea severity correlates with cellular and plasma oxidative stress parameters and affective symptoms. *J Mol Neurosci*. 2012; 47 (2): 300–310. DOI: 10.1007/s12031-012-9738-0.
7. Li M., Hou W.S., Zhang X.W. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2014; 172 (2): 466–469. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.230.
8. Drager L.F., McEvoy R.D., Barbe F. INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation*. 2017; 136 (19): 1840–1850. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400.
9. Wang X., Ouyang Y., Wang Z. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013; 169 (3): 207–214. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.088.
10. Antsyborov A.V., Kalinchuk A.V., Dubatova I.V. Son i depressiya: chto my znaem i chto predstoit uznat' [Sleep and depression: What we know and what to learn]? *Interaktivnaya nauka*. 2020; 7 (53): 33–49. DOI: 10.21661/r-551927 (in Russian).
11. Morozova M.A., Potanin S.S., Beniashvili A.G. Validatsiya russkoyazychnoy versii Gospital'noy shkaly trevogi i depressii v obshchey populyatsii [Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in the general population: Russian-language version]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2023; 26 (4): 7–14 (in Russian).
12. Heatley E.M., Harris M., Battersby M. Obstructive sleep apnoea in adults: a common chronic condition in need of a comprehensive chronic condition management approach. *Sleep Med Rev*. 2013; 17 (5): 349–355. DOI: 10.1016/j.smrv.2012.09.004.
13. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67 (6): 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
14. Snaith R.P., Hamilton M., Morley S. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry*. 1995; 167 (1): 99–103. DOI: 10.1192/bjp.167.1.99.
15. Deegan P.C., McNicholas W.T. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1996; 9 (1): 117–124. DOI: 10.1183/09031936.96.09010117.

16. Buzunov R.V. Ozhirenie i sindrom obstruktivnogo apnoe vo sne: kak razorvat' porochnyy krug [Obesity and obstructive sleep apnea: How to break the vicious circle]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020; 16 (2): 30–33 (in Russian).
17. Li M., Zou X., Lu H. Association of sleep apnea and depressive symptoms among US adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2023; 23 (1): 427. DOI: 10.1186/s12889-023-15358-8.
18. Gharsalli H., Harizi C., Zauouche R. Prevalence of depression and anxiety in obstructive sleep apnea. *Tunis Med*. 2022; 100 (7): 525–533.
19. *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*. Washington: DC, American Psychiatric Association; 2022.
20. Petrova N.N. Psikhicheskoe sostoyanie, lichnostnye osobennosti i kachestvo zhizni bol'nykh s obstruktivnym apnoe sna [Mental state, personality characteristics and quality of life of patients with obstructive sleep apnea]. *Sibirskiy vestnik psikhiatrii i narkologii*. 2011; 1 (64): 50–53 (in Russian).
21. Correia A.S., Vale N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (15): 84–93. DOI: 10.3390/ijms23158493.
22. Kovalzon V.M. Serotonin, Sleep and Depression: A Hypothesis. Serotonin and the CNS – New Developments in Pharmacology and Therapeutics. *IntechOpen*. 2022. DOI: 10.5772/intechopen.96525.
23. Zhou L., Chen P., Peng Y. Role of Oxidative Stress in the Neurocognitive Dysfunction of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: 9626831. DOI: 10.1155/2016/9626831.

Received January 19, 2024; accepted April 14, 2024.

#### Information about the authors

**Punina Anna Aleksandrovna**, Postgraduate Student, Chair of Neurology, Physiotherapy and Reflexology, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russia, Smolensk, Krupskaya St., 28; e-mail: apunina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5233-2190>.

**Gribova Natal'ya Pavlovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Neurology, Physiotherapy and Reflexology, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russia, Smolensk, Krupskaya St., 28; e-mail: nevropk@smolgmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2853-4501>.

#### For citation

Punina A.A., Gribova N.P. Psikhopatologiya emotsional'noy sfery u patsientov s khronicheskoy ishemiey golovno mozga i sindromom obstruktivnogo apnoe sna [Psychopathology of emotional sphere in patients with chronic cerebral ischemia and obstructive sleep apnea]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 2: 47–57. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-47-57 (in Russian).

УДК 616.596-002.828

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-58-65

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

И.Ю. Ермолаева, В.А. Разин, А.С. Нестеров

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

*Современная медицина сталкивается с растущей проблемой полиморбидности – сочетания у пациентов различных заболеваний внутренних органов, которые оказывают влияние на развитие и проявления основного заболевания. Особенно часто патологии возрастных пациентов сочетаются с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС).*

*Лечение ИБС обычно включает в себя несколько препаратов или их комбинаций: антиангинальных, антиагрегантов, гипотензивных, гиполипидемических и средств, улучшающих метаболизм сердечной мышцы. Однако эти препараты метаболизируются в печени и могут оказывать на нее непосредственное влияние. Сочетанное же лечение двух патологий оказывает выраженное негативное воздействие на печень.*

*Целью работы явилось исследование функциональных изменений печени при лечении пациентов с онихомикозом и ИБС.*

*Материалы и методы. В исследовании приняли участие 68 чел., обратившихся к дерматологу из-за изменений ногтевых пластин на нижних конечностях. Все пациенты были разделены на 2 группы: со стабильной ИБС (20 чел. среднего возраста и 14 пожилых) и без ИБС (24 чел. среднего возраста и 10 пожилых). Обе группы получали системную противогрибковую терапию – 250 мг тербинафина в сутки. Пациенты со стабильной ИБС получали следующую терапию: антиагрегант (ацетилсалициловая кислота), ингибитор ГМГ-КоА (аторвастатин в дозе 40 мг), бета-адренорецептор (82 % пациентов, бисопролол) и ингибитор АПФ (эналаприл или лизиноприл).*

*Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на основе динамики клинических проявлений заболевания и результатов микологического исследования ногтевых пластин на стопах и кистях. Контрольные микроскопические исследования материала с ногтевых пластин проводились после достижения клинического выздоровления с трехкратными повторениями и интервалом в 3 мес.*

*Выводы. При лечении антимикотическими препаратами у пациентов наблюдалось повышение уровня печеночных проб. Это связано с тем, что гепатобилиарная система, которая уже подвергается высокой нагрузке при лечении ИБС, также вынуждена обрабатывать антимикотические препараты. Поэтому необходимо учитывать состояние печени при назначении антимикотических препаратов.*

*Важно разработать алгоритм диагностики и лечения онихомикоза у пациентов с ИБС, чтобы предотвратить полипрагмазию и существенное нарушение работы печени.*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия, коморбидность, онихомикоз, микоз.

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности во всем мире, причем более половины пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями – это пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. При этом пациент с ИБС – это, как правило, коморбидный пациент.

В настоящее время коморбидность определяется как одновременное существование

двух или более заболеваний (без учета активности каждого из них), которые патогенетически связаны между собой или совпадают по времени у одного пациента. Известно, что коморбидность связана с неблагоприятными исходами заболеваний, увеличением рисков нежелательных эффектов от лекарственной терапии и значительным ростом экономических затрат на лечение [3–5]. Коморбидность ИБС с другими заболеваниями значительно отяг-

чает клиническое течение заболевания, снижает эффективность терапии и ухудшает прогноз выживаемости.

Основной причиной увеличения коморбидности является рост продолжительности жизни населения в развитых странах. Более 50 % людей старше 60 лет имеют не менее трех заболеваний, а доля больных старшего возраста с пятью и более коморбидными патологиями постоянно растет. Как правило, в этой возрастной категории одной из патологий является ИБС [6, 7].

Кроме того, онихомикоз является самым распространенным сопутствующим заболеванием у лиц пожилого возраста, обращающихся в многопрофильные клиники. Несмотря на то что эффективность лечения онихомикозов антимикотическими средствами для системного применения повысилась до 80–95 %, распространенность этого заболевания, особенно у лиц пожилого возраста, остается неприемлемо высокой [8]. У лиц старше 61 года она может достигать 40 %, что делает таких пациентов основной категорией в стационарах и поликлиниках [9]. Именно поэтому некоторые ученые называют онихомикозы (грибковые инфекции ногтей пластинок) болезнью цивилизации [10].

Эффективное лечение пациентов с онихомикозом является сложной задачей [11]. Трудности лечения связаны с устойчивостью грибов к препаратам и развитием резистентности.

Согласно клиническим рекомендациям системные антимикотики применяются для лечения пациентов с обширным или множественным поражением ногтей пластинок [12]. Однако многие антимикотические препараты метаболизируются через печень с использованием системы цитохрома P450 и CYP3A4, что может вызвать гепатотоксичность [13–16]. Проблема гепатотоксичности системных антимикотиков известна, но малоизучена у пациентов, которые принимают антиангинальные, антитромботические и гиполипидемические препараты при наличии хронического коронарного синдрома [16–18].

**Цель исследования.** Изучить функциональные изменения основных показателей гепатобилиарной системы у пациентов с хроническим коронарным синдромом на фоне антимикотической терапии.

чеким коронарным синдромом на фоне антимикотической терапии.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 68 пациентов, обратившихся к дерматологу из-за изменений ногтей пластинок на нижних конечностях. Средний возраст всех пациентов составил 62 года. Большинство пациентов – мужчины (66,1 %), средний возраст которых составлял 59 лет. Средний возраст женщин – 67 лет.

Протокол исследования согласован с правилами ICH GCP, Хельсинкской декларацией Международной медицинской ассоциации и действующими нормативными требованиями. У всех включенных в исследование было взято добровольное информированное согласие на участие.

Для решения поставленных задач было проведено клиническое обследование 68 пациентов до начала лечения системными противогрибковыми препаратами (тербинафин).

Всем пациентам в начале исследования проведено общеклиническое обследование, общий анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой билирубина, холестерина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (гамма-ГТ), а также микологическое исследование ногтей пластинок на стопах и кистях.

Пациенты были разделены на две группы. Первая группа состояла из пациентов со стабильной ИБС (стабильная стенокардия 3–4 ФК, постинфарктный кардиосклероз): 20 чел. среднего возраста ( $47,78 \pm 2,88$  года) и 14 пожилых ( $68,34 \pm 4,42$  года). Во вторую группу входили пациенты без ИБС: 24 чел. среднего возраста ( $44,78 \pm 2,31$  года) и 10 пожилых ( $66,28 \pm 5,49$  года). Обе группы получали системную противогрибковую терапию – 250 мг тербинафина в сутки. Пациенты со стабильной ИБС получали следующую терапию: антиагрегант (ацетилсалициловая кислота), ингибитор ГМГ-КоА (аторвастатин в дозе 40 мг), бета-адреноблокатор (82 % пациентов, бисопролол) и ингибитор АПФ (эналаприл или лизиноприл).

Повторное обследование проводилось через месяц, два и три после начала лечения.

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на основе динамики кли-

нических проявлений заболевания и результатов микологического исследования ногтей пластин на стопах и кистях. Контрольные микроскопические исследования материала с ногтей пластин проводились после достижения клинического выздоровления с трехкратными повторениями и интервалом в 3 мес.

Особое внимание уделялось безопасности терапии. После каждого этапа лечения проводился биохимический мониторинг функции печени: АЛТ, АСТ, ЩФ, гамма-ГТ. Согласно клиническим рекомендациям по лекарственным поражениям печени у взрослых от 11.11.2022 повышение уровня аминотрансфераз в 1,5–3 раза считается биохимическим цитолитическим синдромом, уровень гамма-ГТ больше трех норм и уровень ЩФ больше пяти норм – биохимическим холестатическим синдромом.

Для статистической обработки данных использовалась программа XLSTAT. Результаты представлены в виде средних арифметических значений (M) и среднего квадратичного отклонения (SD). Проверка достоверности различий проводилась с помощью парного и непарного t-критерия Стьюдента, а также критерия  $\chi^2$ . Различия при  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

**Результаты и обсуждение.** Результаты показали, что у пациентов с ониомикозом уровень трансаминаз был повышен во всех группах: при изолированном ониомикозе в 1,5 раза, при совместном течении с ИБС в 3 раза. Таким образом, при ониомикозе в сочетании с хронической стабильной ИБС этот показатель составил  $58,7 \pm 9,8$  Ед/л (в группе сравнения –  $34,0 \pm 5,3$  Ед/л,  $p < 0,01$ ). У пациентов с ониомикозом в сочетании с ИБС уровень общего билирубина повышался до  $32,4 \pm 5,7$  Ед/л ( $p < 0,01$ ), а при изолированном ониомикозе – до  $23,4 \pm 3,7$  Ед/л ( $p < 0,01$ ).

После первого месяца терапии было отмечено статистически значимое повышение уровня ЩФ в крови с  $79,79 \pm 5,2$  до  $103,24 \pm 5,3$  Ед/л ( $p < 0,05$ ). В течение дальнейшего применения тербинафина этот показатель продолжал расти. По окончании 3-го мес. средний уровень ЩФ превышал установленную норму и составлял  $115,83 \pm 7,1$  Ед/л. За период наблюдения в первой группе произошло увеличение этого показателя в 1,48 раза. В группе сравнения уровень ЩФ в крови вырос с  $76,64 \pm 5,2$  до  $87,34 \pm 4,3$  Ед/л ( $p < 0,02$ ).

Полученные данные об изменении биохимических показателей крови у пациентов с ИБС и в контрольной группе представлены на рис. 1, 2.

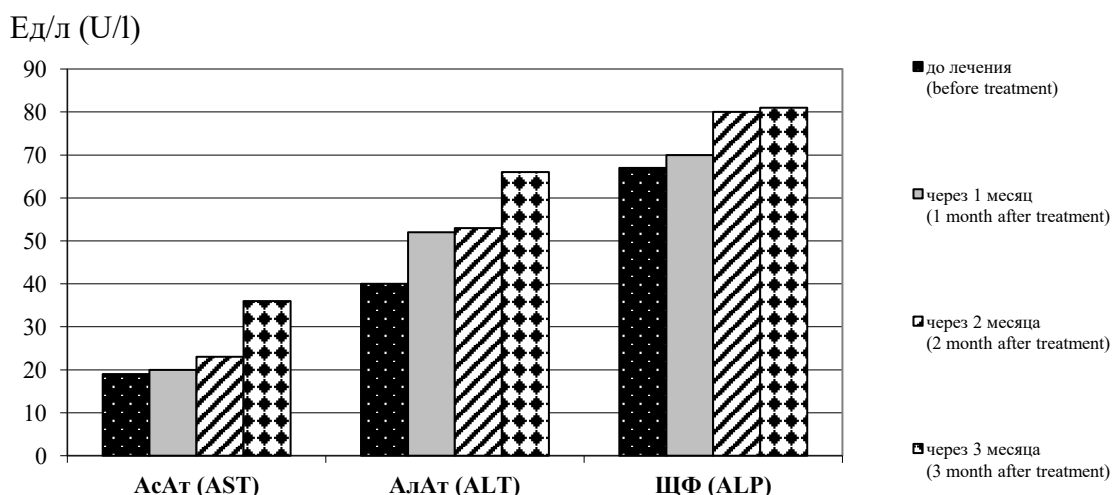


Рис. 1. Средние значения показателей у пациентов с ИБС

Fig. 1. Average ALT, AST, and ALP levels in patients with coronary artery disease



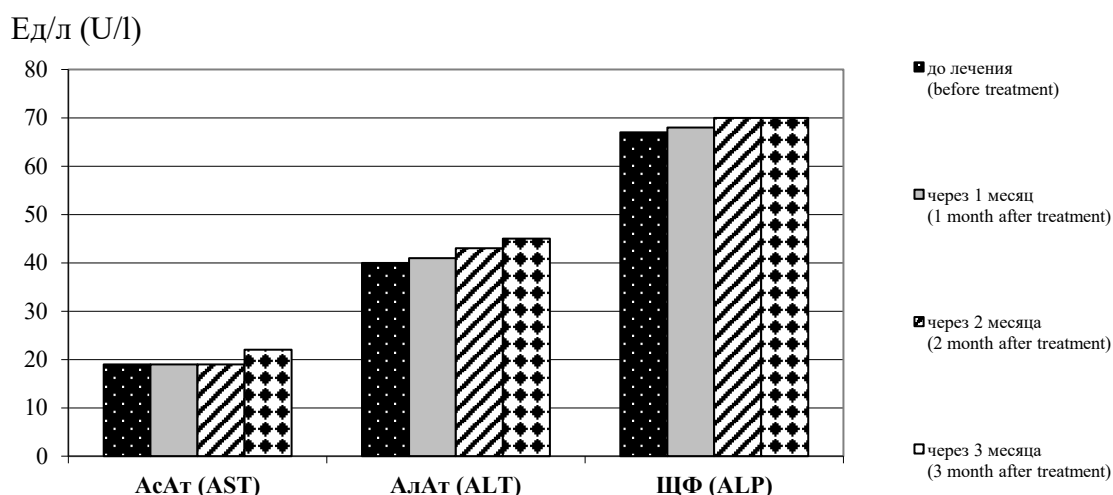


Рис. 2. Средние значения показателей у пациентов без ИБС

Fig. 2. Average ALT, AST, and ALP levels in n patients without coronary artery disease

Было установлено, что на фоне противогрибковой терапии препаратом тербинафин в дозе 250 мг в сутки у всех пациентов наблюдалось статистически значимое повышение уровня печеночных показателей, но при терапии первой группы с применением кардиальных препаратов повышение печеночных показателей было более выраженным.

Динамика ряда биохимических показателей изучена за 3 мес. Особый интерес представляла оценка динамики показателей печеночных проб (билирубина, печеночных энзимов). В группе, получавшей тербинафин и кардиальные препараты, у 3 пациентов (4,16 %) в процессе лечения было отмечено повышение уровня билирубина в 1,1–1,5 раза, что соответствует первой степени гепатотоксичности (согласно Международным критериям токсичности антимикотиков). У всех пациентов 1-й группы был диагностирован хронический холецистит, в т.ч. у 1 чел. – в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей. Повышение активности АЛТ выявлено у 9 чел., в т.ч. у 6 – незначительное, у 3 чел. соответствовало первой степени гепатотоксичности (по Международным критериям токсичности – повышение уровня аминотрансфераз в 1,25–2,5 раза). Повышение уровня аспартатаминотрансферазы во время комплексного лечения отмечено у 2 пациентов: в 1 случае не-

значительное, в другом соответствовало первой степени гепатотоксичности.

**Заключение.** Выявленные изменения состояния гепатобилиарной системы, которая подвергается выраженной нагрузке, следует учитывать при назначении антимикотических препаратов. Необходимо разработать алгоритм диагностики и терапии ониомикозов у пациентов с ИБС, так как прием системных препаратов при разных нозологиях приводит к полипрагмазии и существенным нарушениям в работе печени.

Проблема ониомикозов как разновидности поверхностных микозов продолжает оставаться актуальной не только для современной дерматологии, но и для врачей других специальностей. Это касается врачей общей практики, кардиологов, эндокринологов, аллергологов, ревматологов, гнойных и сосудистых хирургов и др. К сожалению, во многих случаях врачи указанных специальностей не связывают особенности течения заболевания у курируемых ими пациентов с сопутствующим грибковым поражением ногтей.

Несмотря на то что грибковые поражения ногтей ухудшают течение некоторых заболеваний, врачи недерматологического профиля в большинстве случаев не имеют возможности лечить ониомикоз у своих пациентов. Это связано с необходимостью длительного

(около 6–12 мес.) специализированного лечения с приглашением дерматолога, что в условиях стационара невозможно. Таким образом,

врач вынужден мириться с высоким риском осложнений у пациентов с онихомикозом.

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

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ермолаева И.Ю., Разин В.А., Нестеров А.С.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала:

Ермолаева И.Ю., Разин В.А., Нестеров А.С.

Статистическая обработка данных: Ермолаева И.Ю., Разин В.А., Нестеров А.С.

Анализ и интерпретация данных: Ермолаева И.Ю., Разин В.А., Нестеров А.С.

Написание и редактирование текста: Ермолаева И.Ю., Разин В.А., Нестеров А.С.

### Литература

1. *Аронов Д.М.* Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. М.: Триада-Х; 2009. 248.
2. *Васенова В.Ю.* Современные возможности терапии онихомикозов. Российский медицинский журнал. 2016; 10: 623–627.
3. *Сергеев А.Ю.* Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.; 2003: 6–15.
4. *Sone H., Mizuno S., Fujii H., Yoshimura Y., Yamasaki Y., Ishibashi S.* Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1463.
5. *Цыкин А.А.* Онихомикоз: этиология, диагностика, клиника и лечение. Российский медицинский журнал. 2007; 19: 1371.
6. *Singal A., Khanna D.* Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* 2011; 77: 659.
7. *Баткаев Е.А., Мальгинова Л.В., Баткаева Н.В.* Онихомикоз: оптимизация комплексной терапии включением кератолитического препарата «Уродерм». URL: <https://retinoids.ru/pub/articles/oni-homikoz-optimizatsiya-kompleksnoi-terapii-vklucheniem-keratoliticheskogo-preparata-uroderm> (дата обращения: 24.05.2023). DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.034.
8. *Dunstan D.W.* The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. *The Australian diabetes, obesity and lifestyle.* 2002: 829.
9. *Мамедов М.Н.* Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. URL: <http://roscardio.ru/flash/ktpi/62005/Mamedov.CVTP6-2005.P1.pdf> (дата обращения: 31.05.2023).
10. *Мкртумян А.М.* Метформин – единственный бигуанид с широким спектром действий, рекомендованный IDF как препарат первого ряда выбора. Российский медицинский журнал. 2006; 27: 1991–1992.
11. *Потешкина Н.Г.* Коррекция нарушений обмена веществ при сахарном диабете 2 типа. Российский медицинский журнал. 2010; 9: 608–609.
12. *Царёв В.Н., Гасанов М.Т., Чувилкин В.Н.* Сравнительное изучение противогрибковой активности орунгала и ламизила in vitro. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000; 1: 48–50.
13. *Шеклаков Н.Д.* Болезни ногтей. М.; 1975. 34.
14. *Spravchikov N., Sizyakov G., Gartsbein M., Accili D., Tennenbaum T.* Glucose effects on skin keratinocytes implications for diabetes skin complications. *Diabetes.* 2001; 7: 1627–1635.
15. *Яковлев А.Б.* Эпидемиология микозов в различных профессиональных группах и новые методы их лечения и профилактики: дис. ... канд. мед. наук. М.; 1994.
16. *Сергеев А.Ю.* Опыт изучения онихомикозов, подходы к их терапии и профилактике. Российский медицинский журнал. 2001; 11: 461–462.
17. *Sigurgeirsson B.* Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2010; 6: 679–684.
18. *Shear N.H.* Review: oral antifungal therapy has low risk for adverse events in superficial dermatophytosis and onychomycosis. *ACP Journal Club.* 2008; 14: 14.

Поступила в редакцию 05.06.2023; принята 21.02.2024.

**Авторский коллектив**

**Ермолаева Ирина Юрьевна** – старший преподаватель кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ulkvd9@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6276-7440>.

**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>.

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

**Образец цитирования**

Ермолаева И.Ю., Разин В.А., Нестеров А.С. Функциональные изменения гепатобилиарной системы у пациентов с хроническим коронарным синдромом на фоне антимикотической терапии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 2: 58–65. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-58-65.

## FUNCTIONAL CHANGES IN THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROME DURING ANTIFUNGAL THERAPY

I.Yu. Ermolaeva, V.A. Razin, A.S. Nesterov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Modern medicine is faced with the global challenge of multimorbidity. It is a combination of various visceral diseases, which affect the development and manifestation of the underlying disease. In elderly patients, pathologies are often combined with cardiovascular diseases, such as coronary artery disease.*

*Coronary artery disease is usually treated with several drugs or their combinations, such as antianginal, antithrombotic, lipid-lowering, and cardiac metabolic drugs. However, these drugs are metabolized in the liver and may have a direct effect on it. Besides, combined treatment of two pathologies has a pronounced negative effect on the liver.*

*The purpose of the study was to examine functional changes in the liver while treating patients with onychomycosis and coronary artery disease.*

*Materials and Methods. The study involved 68 people who consulted a dermatologist due to toenail changes. All patients were divided into 2 groups: patients with stable coronary artery disease (20 middle-aged and 14 elderly ones) and patients without coronary artery disease (24 middle-aged and 10 elderly ones). In both groups underwent systemic antifungal therapy (terbinafine, 250 mg once a day). Patients with stable coronary artery disease underwent the following therapy: antiplatelet agent (acetylsalicylic acid), HMG-CoA inhibitor (atorvastatin, 40 mg), beta-blocker (82 % of patients, bisoprolol) and ACE inhibitor (enalapril or lisinopril).*

*The effectiveness of therapy was assessed according to the dynamics of clinical manifestations and the results of mycological nail tests. Control microscopic tests of the material from the nails were carried out three times after clinical recovery with a 3-month interval.*

*Conclusion. When treated with antifungal drugs, patients demonstrated elevated liver enzymes. This is because the hepatobiliary system, which is already under high stress during the coronary artery disease treatment, also processes antifungal drugs. Therefore, it is necessary to take into account liver state when prescribing antifungal drugs.*

*It is important to develop an algorithm for onychomycosis diagnosis and treatment in patients with coronary artery disease in order to prevent polypharmacy and impaired liver function.*

**Key words:** coronary artery disease, angina pectoris, comorbidity, onychomycosis, mycosis.

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

### Author contributions

Research concept and design: Ermolaeva I.Yu., Razin V.A., Nesterov A.S.

Literature search, participation in the study, data processing:

Ermolaeva I.Yu., Razin V.A., Nesterov A.S.

Statistical data processing: Ermolaeva I.Yu., Razin V.A., Nesterov A.S.

Data analysis and interpretation: Ermolaeva I.Yu., Razin V.A., Nesterov A.S.

Text writing and editing: Ermolaeva I.Yu., Razin V.A., Nesterov A.S.

### References

1. Aronov D.M. *Ateroskleroz i koronarnaya bolezni' serdtsa* [Atherosclerosis and coronary artery disease]. Moscow: Triada-Kh; 2009. 248 (in Russian).
2. Vasenova V.Yu. *Sovremennyye vozmozhnosti terapii onikhomikozov* [Current treatment modalities for onychomycosis]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 10: 623–627 (in Russian).
3. Sergeev A.Yu. *Gribkovye infektsii. Rukovodstvo dlya vrachey* [Fungal infections. Clinical practice guidelines]. Moscow; 2003: 6–15 (in Russian).
4. Sone H., Mizuno S., Fujii H., Yoshimura Y., Yamasaki Y., Ishibashi S. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1463.
5. Tsykin A.A. *Onikhomikoz: etiologiya, diagnostika, klinika i lechenie* [Onychomycosis: Etiology, diagnosis, clinical picture and treatment]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 19: 1371 (in Russian).
6. Singal A., Khanna D. *Onychomycosis: Diagnosis and management*. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2011; 77: 659.
7. Batkaev E.A., Mal'ginova L.V., Batkaeva N.V. *Onikhomikoz: optimizatsiya kompleksnoy terapii vkladcheniem keratoliticheskogo preparata «Uroderm»* [Onychomycosis: Optimization of complex therapy with keratolytic drug “Uroderm”]. Available at: <https://retinoids.ru/pub/articles/onihomikoz-optimizatsiya-kompleksnoi-terapii-vklucheniem-keratoliticheskogo-preparata-uroderm> (accessed May 24, 2023). DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.034 (in Russian).
8. Dunstan D.W. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. *The Australian diabetes, obesity and lifestyle*. 2002: 829.
9. Mamedov M.N. *Naruseniye tolerantsnosti k glyukoze: kto i kak dolzhen lechit'?* [Impaired glucose tolerance: Who should treat it and how?] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Available at: <http://ros-cardio.ru/flash/ktpi/62005/Mamedov.CVTP6-2005.P1.pdf> (accessed May 31, 2023) (in Russian).
10. Mkrtumyan A.M. *Metformin – edinstvennyy biguanid s shirokim spektrom deystviy, rekomendovannyy IDF kak preparat pervogo ryada vybora* [Metformin as the only broad-spectrum biguanide recommended by the IDF as a first-line drug]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 27: 1991–1992 (in Russian).
11. Poteshkina N.G. *Korreksiya narusheniya obmena veshchestv pri sakharnom diabete 2 tipa* [Treatment of metabolic disorders in type 2 diabetes mellitus]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 9: 608–609 (in Russian).
12. Tsarev V.N., Gasanov M.T., Chuvilkin V.N. *Sravnitel'noye izuchenie protivogribkovoy aktivnosti orungala i lamizila in vitro* [Comparative study of Orungal and Lamisil antifungal activity in vitro]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2000; 1: 48–50 (in Russian).
13. Sheklakov N.D. *Bolezni nogtey* [Nail diseases]. Moscow; 1975. 34 (in Russian).
14. Spravchikov N., Szyakov G., Gartsbein M., Accili D., Tennenbaum T. Glucose effects on skin keratinocytes implications for diabetes skin complications. *Diabetes*. 2001; 7: 1627–1635.
15. Yakovlev A.B. *Epidemiologiya mikozy v razlichnykh professional'nykh gruppakh i novyye metody ikh lecheniya i profilaktiki* [Epidemiology of mycoses in various professional groups and new methods for their treatment and prevention]: dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 1994 (in Russian).
16. Sergeev A.Yu. *Opyt izucheniya onikhomikozov, podkhody k ikh terapii i profilaktike* [Studying onychomycosis: approaches to therapy and prevention]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2001; 11: 461–462 (in Russian).
17. Sigurgeirsson B. *Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010; 6: 679–684.
18. Shear N.H. *Review: oral antifungal therapy has low risk for adverse events in superficial dermatophytosis and onychomycosis*. *ACP Journal Club*. 2008; 14: 14.

### Information about the authors

**Ermolaeva Irina Yur'evna**, Senior Lecturer, Chair of Healthcare Organization and Public Health, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [ulkvd9@mail.ru](mailto:ulkvd9@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6276-7440>

**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](mailto:razin1975@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

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

### For citation

Ermolaeva I.Yu., Razin V.A., Nesterov A.S. Funktsional'nye izmeneniya gepatobiliarnoy sistemy u patsientov s khronicheskim koronarnym sindromom na fone antimikoticheskoy terapii [Functional changes in the hepatobiliary system in patients with chronic coronary syndrome during antifungal therapy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 2: 58–65. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-58-65 (in Russian).

УДК 616.3-008.6:616.61-78  
DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-66-77

## ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСПЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

В.С. Соснина, Ж.Г. Симонова

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

*Цель* – изучить особенности диспептического синдрома у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом.

*Материалы и методы.* В процессе открытого клинического исследования нами сформирована группа пациентов ( $n=50$ ) с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП С5), получающих терапию программным гемодиализом. У всех пациентов оценивали клинические проявления и степень тяжести диспептического синдрома, результаты лабораторных исследований. Всем пациентам было выполнено эндоскопическое обследование методом эзофагогастродуоденоскопии.

*Результаты.* У всех 50 (100 %) пациентов, включенных в исследование, установлен диспептический синдром. Наиболее частыми симптомами оказались тошнота (46 %), отрыжка (44 %), изжога (38 %). При этом у 56 % пациентов были определены высокие значения диспепсического индекса (ДИ). При анализе корреляционных взаимоотношений ДИ и стажа диализной терапии установлена прямая связь ( $r=0,281$ ,  $p=0,048$ ). Выявлено, что при увеличении стажа диализной терапии диспепсический индекс возрастает. Наиболее частой патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта явился хронический гастрит, установленный у 84 % пациентов. У 50 % пациентов обнаружен хронический дуоденит, у 6 % – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

*Выводы.* Пациенты, получающие заместительную почечную терапию программным гемодиализом, находятся в группе риска по развитию диспептического синдрома, сопровождающего органическую патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Своевременное выявление симптомов диспептического синдрома у рассматриваемого контингента пациентов на программном гемодиализе имеет большое значение для раннего проведения диагностических и корригирующих терапевтических мероприятий.

**Ключевые слова:** диспептический синдром, заместительная почечная терапия, программный гемодиализ, хронический гастрит.

**Введение.** Диспептический синдром – это синдром, который наиболее часто проявляется среди пациентов гастроэнтерологического профиля. Внимание исследователей к проблеме желудочной диспепсии обусловлено значительной распространенностью этой патологии и широким спектром ее клинических проявлений [1]. При этом анализ литературы показывает, что вопросы, посвященные как патофизиологическим, так и клиническим аспектам диспепсии, сложно решаемы [2]. Согласно имеющимся сведениям 30–40 % населения экономически развитых стран страдают диспепсией. Принято расценивать как диспепсию любые верхнеабдоминальные или ретро-

стернальные боли, дискомфорт, изжогу, тошноту, рвоту или другие проявления, имеющие отношение к верхним отделам желудочно-кишечного тракта, четко не связанные с физической нагрузкой и диагностированными заболеваниями [3]. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП), получающие заместительную почечную терапию (ЗПТ) программным гемодиализом (ГД), очень часто имеют вышеперечисленные симптомы, но не всегда сообщают об этом. Соответственно возникает проблема несвоевременной диагностики, отсутствия ранней и эффективной корригирующей терапии диспептического синдрома и, безусловно, тех заболеваний, которые явились

причиной его развития. В большинстве случаев присутствие симптомов диспепсии связано с патологией гастродуоденальной зоны [1]. Но у пациентов на программном гемодиализе существует и множество других факторов, предрасполагающих к развитию и прогрессированию данного синдрома. Кроме того, пандемия COVID-19 еще больше акцентировала внимание на диспептическом синдроме в связи с его утяжелением и частой встречаемостью. Широкая распространенность и сложности в лечении, связанные в первую очередь с трудностями в достижении ремиссии патологии гастродуоденальной зоны, делают крайне актуальным разностороннее и подробное изучение диспептического синдрома [4].

Современные технологии ЗПТ и медикаментозного лечения пациентов с ХБП позволили увеличить продолжительность жизни этой категории пациентов на несколько десятилетий, но актуальным стал вопрос не только продления жизни пациентов, длительно находящихся на ЗПТ, но и улучшения её качества, сохранения для них долгой и благополучной жизни [5]. Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта при ХБП существенно снижают качество жизни пациентов, поэтому им следует уделять особое внимание [6]. Своевременное выявление синдрома диспепсии среди пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих программный гемодиализ, является актуальной задачей реальной клинической практики. Вопросы клинического течения диспепсии среди пациентов, находящихся на программном гемодиализе, остаются наименее изученными.

**Цель исследования.** Изучить особенности диспептического синдрома у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом.

**Материалы и методы.** В процессе открытого клинического исследования нами последовательно сформирована группа пациентов (n=50), получающих лечение программным гемодиализом на базе КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Исследование выполнялось с учетом стандартов надлежащей клинической практики (Good

Clinical Practice) и принципов Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Процедуры ГД проводились на аппаратах «искусственная почка» компании В. BraunAvitum AG.

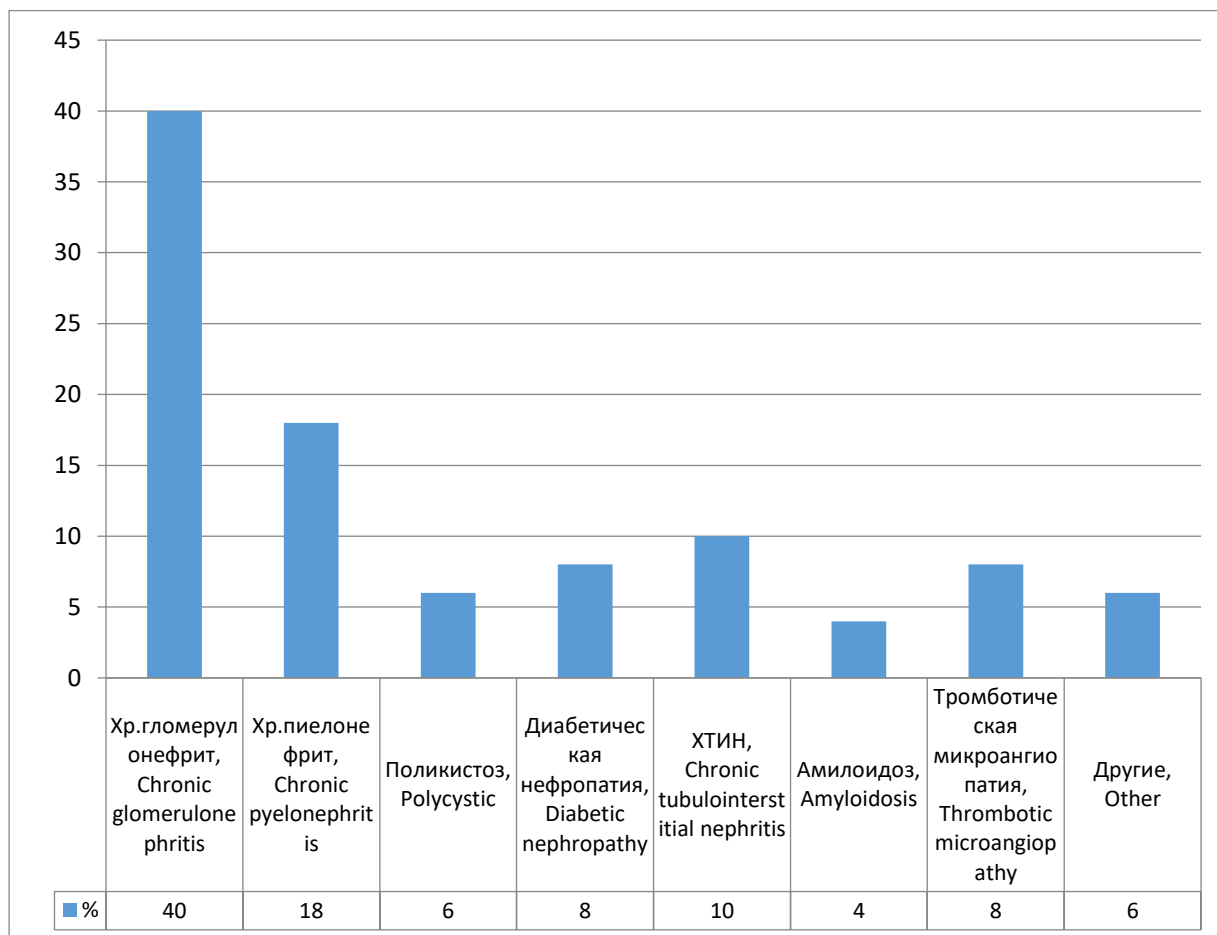
Критерии включения в исследование: 1) пациенты с ХБП, находящиеся на программном гемодиализе (ХБП С5Д); 2) целевые показатели  $eKt/V$  ( $\geq 1,2$ ) при использовании аппаратных методов определения; 3) регулярное прохождение сеансов гемодиализа 3 р./нед. по 4 ч; 4) согласие на проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС); 5) согласие на анкетирование. Критерии исключения: 1) нарушение функции печени; 2) онкопатология; 3) острая сердечно-сосудистая патология; 4) хроническая сердечная недостаточность  $\geq$  IIБ ст.

В нашем исследовании основным заболеванием, инициирующим развитие терминальной почечной недостаточности, явился хронический гломерулонефрит. Также в сформированную группу были включены пациенты с хроническим пиелонефритом, поликистозом почек, сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, тромботической микроангиопатией и амилоидозом (рис. 1).

Всем пациентам выполнялось традиционное клинико-лабораторное обследование и эндоскопическое исследование методом ЭГДС со взятием биопсийного материала слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК). Для гистологического анализа применялась прогностическая система OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) с использованием визуально-аналоговой шкалы оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка [7]. Для диагностики инфекции *H. pylori* использовались биопсийные методы (быстрый уреазный тест) и серологический метод (определение антител IgG к *H. pylori* в сыворотке крови). Для оценки степени тяжести диспептического синдрома применялся диспепсический индекс (ДИ). Его рассчитывали по данным анкетирования по формуле:  $A+B+C$ , где А – количество симптомов диспепсии, В – кратность их возникнове-

ния в течение недели, С – длительность симптомов [8]. Легкой степени тяжести диспептического синдрома соответствуют значения ДИ от 3 до 7 баллов, средней степени – от 8 до 10, тяжелой – более 10 баллов. Кроме того, проводилась оценка выраженности симптомов в баллах: 3 балла – симптом выраженный,

осложняет обычную жизнедеятельность пациента; 2 балла – симптом умеренной выраженности, однако оказывает влияние на повседневную активность пациента; 1 балл – симптом выражен слабо, на обычную жизнедеятельность пациента не влияет; 0 баллов – симптом отсутствует [9].



**Рис. 1.** Распределение заболеваний у больных на программном гемодиализе

**Fig. 1.** Distribution of diseases in hemodialysis patients

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием параметрических и непараметрических методов статистики. Оценка распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные

описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Статистическая значимость корреляционных зависимостей выборочных данных оценивалась с использованием ранговой корреляции Спирмена при помощи коэффициента парной корреляции (r). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (ООО «Статтех», Россия).



**Результаты.** Средний возраст пациентов составил  $57 \pm 13$  лет; доля мужчин – 34 %, женщин – 66 %; средняя продолжительность диализной терапии – 1,2 года.

По результатам лабораторных исследований группа характеризовалась повышенной азотемией, что свойственно терминальной почечной недостаточности. Кроме того, у пациентов наблюдалась анемия средней степени тяжести (гемоглобин – 90 (84; 106) г/л, эритроциты –  $(3 \pm 0,1) \times 10^{12}/л$ ). Также выявлена ги-

перфосфатемия (фосфор неорганический –  $1,57 \pm 0,52$  ммоль/л). Содержание общего кальция (2,23 (2,10; 2,33) ммоль/л) оказалось в пределах референсных значений. В качестве маркеров воспаления оценивалась СОЭ, при этом выявлено повышение значений показателя (34 (18; 64) мм/ч). Показатели альбумина (38 (35,2; 41,5) г/л) и общего белка (68,2 (64,6; 72,9) г/л) соответствовали нормальным значениям (табл. 1).

Таблица 1  
Table 1

**Лабораторные показатели у пациентов на программном гемодиализе (n=50)**

**Laboratory parameters in hemodialysis patients (n=50)**

Показатель Parameter	Значение Value
Кальций общий до ГД, Ме (Q1; Q3), ммоль/л Total calcium before HD, Me (Q1; Q3), mmol/L	2,23 (2,1; 2,33)
Фосфор до ГД, М±SD, ммоль/л Phosphorus before HD, M±SD, mmol/L	1,57±0,52
СОЭ, Ме (Q1; Q3), мм/ч ESR, Me (Q1; Q3), mm/h	34 (18; 64)
Лейкоциты, М±SD, $\times 10^9/л$ Leukocytes, M±SD, $\times 10^9/l$	7,36±2,12
Эритроциты, М±SD, $\times 10^{12}/л$ Red blood cells, M±SD, $\times 10^{12}/l$	3±0,1
Гемоглобин, Ме (Q1; Q3), г/л Hemoglobin, Me (Q1; Q3), g/l	90 (84; 106)
Креатинин до ГД, М±SD, мкмоль/л Creatinine before HD, M±SD, $\mu\text{mol/l}$	646,3±212,5
Мочевина до ГД, М±SD, ммоль/л Urea before HD, M±SD, mmol/l	16,2±4,9
Альбумин, Ме (Q1; Q3), г/л Albumin, Me (Q1; Q3), g/l	38,0 (35,2; 41,5)
Общий белок, Ме (Q1; Q3), г/л Total protein, Me (Q1; Q3), g/l	68,2 (64,6; 72,9)

Проанализировав данные анкетирования, мы получили характеристику диспептического синдрома у пациентов, получающих ЗПТ. Выявлено, что на фоне получения адек-

ватного программного ГД проявления диспептического синдрома имели место у всех пациентов (100 %). Наиболее распространенными симптомами явились: тошнота – у 23 (46 %);

отрыжка – у 22 (44 %); изжога – у 19 (38 %) пациентов. Боли в эпигастральной области, как и чувство жжения в эпигастральной области, отметили 17 (34 %) пациентов. Тяжесть, дискомфорт в эпигастрии после приема пищи, раннее насыщение также оказались достаточно частыми жалобами (30 %) (табл. 2).

Стоит отметить, что только двое из числа опрошенных пациентов находились на диспансерном наблюдении у гастроэнтеролога. Основные же пациенты к гастроэнтерологу с жалобами диспептического характера, несмотря на их наличие, не обращались.

Таблица 2  
Table 2

**Характеристика диспептического синдрома у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (n=50)**  
**Symptoms of dyspepsia in hemodialysis patients (n=50)**

Показатель Parameter	Абс. Abs.	%
<b>Симптомы диспепсии Symptoms of dyspepsia</b>		
Отрыжка Belching	22	44
Тошнота Nausea	23	46
Изжога Heartburn	19	38
Боли в эпигастральной области Epigastric pain	17	34
Чувство жжения в эпигастральной области Epigastric burning	17	34
Тяжесть, дискомфорт в эпигастрии после приема пищи Heaviness/discomfort in the epigastrium after eating	15	30
Раннее насыщение Early saturation	15	30
<b>Степень тяжести диспептического синдрома согласно ДИ Severity of dyspeptic syndrome by dyspepsia index</b>		
Легкая диспепсия Mild dyspepsia	11	22
Диспепсия средней тяжести Moderate dyspepsia	11	22
Тяжелая диспепсия Severe dyspepsia	28	56
<b>Оценка выраженности симптомов и их влияния на жизнедеятельность Assessment of symptom severity and their impact on life activity</b>		
Симптом сильно выражен, осложняет обычную жизнедеятельность Severe symptom, complicates usual life activity	4	8
Симптом умеренно выражен, влияет на повседневную активность Moderate symptom, affects daily activity	27	54
Симптом слабо выражен, не влияет на повседневную активность Mild symptom, does not affect daily activity	19	38

При оценке степени тяжести диспептического синдрома медиана диспепсического индекса составила 12 (10; 12,5), т.е. диспепсия имела тяжёлую степень выраженности. Важно, что преобладающее число пациентов на программном ГД имело высокий диспепсический индекс, соответствующий тяжелой степени диспепсии – 28 (56 %) чел. Значения ДИ, соответствующие диспепсии легкой и средней степени тяжести, распределились между оставшимися пациентами поровну. Длительность диспептического синдрома, выявленного путем анкетирования, составила в среднем  $9 \pm 4$  мес.

Следует также заметить, что степень выраженности симптомов оказалась высокой. Большинство пациентов предъявляли жалобы на умеренно выраженный симптом, который влияет на повседневную активность (54 %), а 8 % пациентов пожаловались на сильно выраженный симптом диспепсии, который осложняет обычную жизнедеятельность. Средний балл выраженности диспептических симптомов в группе исследования оказался равным 1,7, что характерно для умеренной интенсивности.

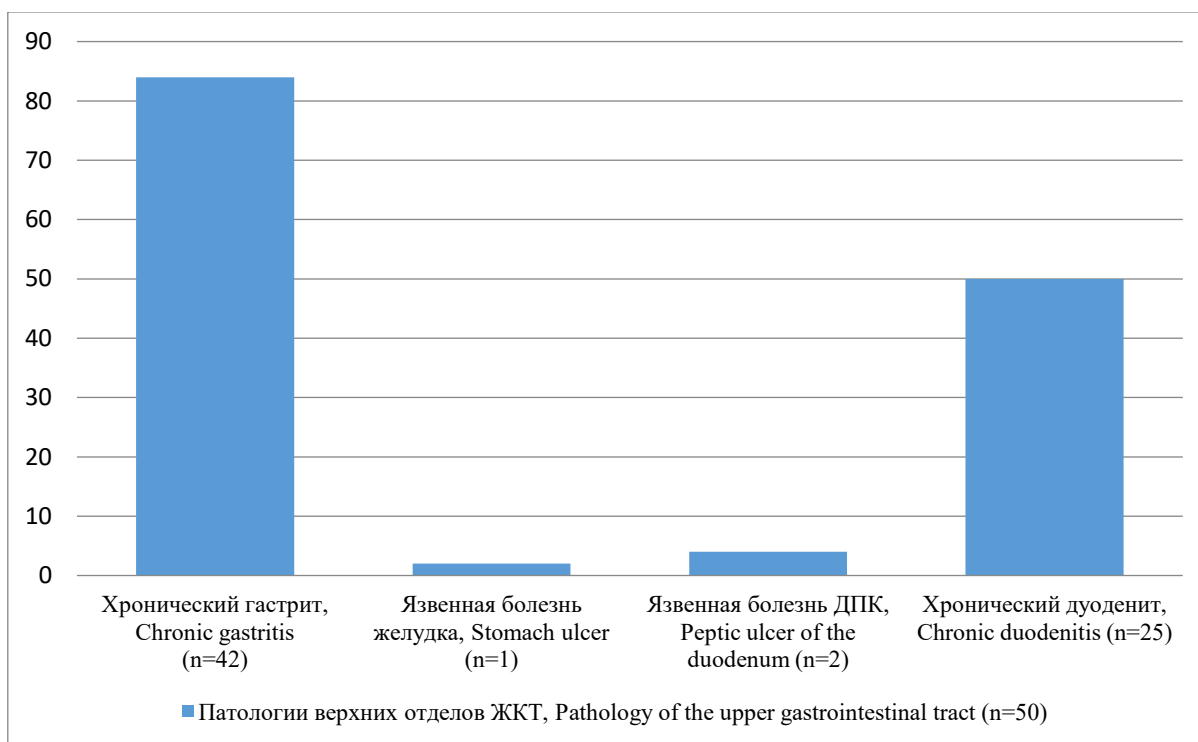
При проведении корреляционного анализа между диспепсическим индексом и стажем диализной терапии получены достоверные значения корреляции Спирмена: при увеличении стажа диализной терапии диспепсический индекс возрастал ( $r=0,281$ ;  $p=0,048$ ).

У всех исследуемых пациентов выполнена оценка эндоскопически визуализированных особенностей слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Эзофагогастродуоденоскопия является основным методом ранней диагностики органических заболеваний пищевода и желудка, что обосновывает ее обязательность для пациентов с симптомами диспепсии [10]. ЭГДС позволяет исключить органические заболевания желудка и ДПК, наиболее часто протекающие с симптомами диспепсии (эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, рубцово-язвенные изменения, вызывающие нарушение опорожнения желудка и ДПК, новообразования и др.), выявить сопутствующие изменения слизистой

оболочки пищевода (рефлюкс-эзофагит), нарушения моторики желудка и ДПК (дуоденогастральный рефлюкс) [11]. При анализе эндоскопически визуализированных особенностей слизистой пищевода, желудка и ДПК было установлено, что самой распространенной патологией явился хронический гастрит (84 %). Анализ морфологических изменений слизистой оболочки желудка, выполненный с применением визуально-аналоговой шкалы [7], продемонстрировал в гастробиоптатах, полученных у 28 (66,7 %) пациентов, умеренную степень воспаления, а у 14 (33,3 %) – слабую. Воспаление характеризовалось нейтрофильной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки желудка. При этом в гистологических препаратах установлено отсутствие атрофических изменений слизистой оболочки желудка, что соответствовало стадии 0 согласно прогностической системе OLGA [7].

У 50 % пациентов обнаружен хронический дуоденит, 6 % пациентов страдали язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (рис. 2).

Инфекция *Helicobacter pylori* подтверждена у 15 (30 %) пациентов. В то же время согласно имеющимся данным информационного поля инфицированность населения Российской Федерации *Helicobacter pylori* превышает 80 % [12, 13]. У больных с терминальной стадией ХБП распространенность *H. pylori* неоднозначна и связана с особенностями рассматриваемого контингента пациентов [14]. В нашем исследовании анализ корреляционных взаимоотношений между степенью эндоскопически визуализированного воспаления слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, степенью обсемененности *H. pylori* и уровнем выраженности диспептического синдрома показал отсутствие значимых взаимосвязей. Диспептический синдром является наиболее распространенным клиническим проявлением при почечной недостаточности. Он может быть связан как с основным процессом в рамках уремического гастрита, так и с органической патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта и функциональной диспепсией.



**Рис. 2.** Распределение патологий верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов, находящихся на программном гемодиализе

**Fig. 2.** Distribution of the upper gastrointestinal tract pathologies in hemodialysis patients

**Обсуждение.** Известно, что гиперазотемия и программный гемодиализ увеличивают риск поражения желудочно-кишечного тракта. Причинами повреждения слизистой оболочки желудка при терминальной почечной недостаточности считают местную или системную недостаточность кровообращения, гипергастринемию, высокие уровни аммиака и воспаление [15]. У исследуемой группы находящихся на терапии программным гемодиализом пациентов с терминальными показателями азотемии диспептический синдром выявлен в 100 % случаев. Лабораторное определение уровня маркеров воспаления выше целевых значений лишь подтверждает его существенный вклад в повреждение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Кроме того, большинство пациентов на программном ГД страдают сердечно-сосудистыми, эндокринологическими заболеваниями, принимают лекарственные препараты, неблагоприятно влияющие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Питание

пациентов на заместительной почечной терапии не всегда полноценное, с жесткими ограничениями. Из-за постоянной привязанности пациентов к гемодиализному центру, транспортных затруднений нарушается и режим питания. Также большую роль играют психоэмоциональные факторы. Многие пациенты, попадая на ЗПТ, испытывают чувство тревоги, беспокойства и депрессию, что приводит к диспептическим расстройствам. В научном мире продолжается активный поиск этиологических факторов диспепсии. А для пациентов с ХБП С5 на программном гемодиализе это особенно актуально в связи с тяжестью основной патологии и наличием дополнительных провоцирующих причин.

С уверенностью можно сказать, что пациенты с терминальной почечной недостаточностью, получающие программный гемодиализ, находятся в группе риска по развитию диспептического синдрома. В нашем исследовании у большинства пациентов с ХБП С5Д установлено преобладание диспепсии тяжелой сте-

пени выраженности, что заставляет задуматься о серьезности и глубине проблемы и необходимости привлечения внимания к ней. До сих пор в зарубежной и отечественной литературе проблема диспептического синдрома у пациентов с ХБП С5 на программном гемодиализе, не раскрывалась.

Систематизация данных анкетирования позволила нам представить клиническую характеристику диспептического синдрома у пациентов на программном гемодиализе. Тошнота, отрыжка и изжога оказались наиболее распространенными симптомами. По данным ЭГДС, у всех обследованных пациентов определена патология верхнего отдела желудочно-кишечного тракта: у 84 % пациентов установлен хронический гастрит, у 50 % – хронический дуоденит, у 6 % – язвенная болезнь желудка и ДПК. Удивительно и в то же время тревожно, что при наличии выраженной симптоматики, длительного ее течения и эндоскопически подтвержденных изменений гастродуоденальной зоны обращаемость к гастроэнтерологу среди пациентов нефрологического профиля на программном гемодиализе крайне низкая.

Выявленная нами корреляционная связь между диспепсическим индексом и стажем диализной терапии оказалась статистически значимой. С увеличением длительности программного гемодиализа необходимо внимательнее собирать анамнез, детально оценивать жалобы пациентов, акцентировать внимание на всех факторах риска, которые могут привести к развитию диспептического синдрома.

В имеющемся информационном пространстве на сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по диагностике и терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов, получающих ЗПТ программным ГД. Особенности диспептического синдрома у пациентов с ХБП С5Д изучены недостаточно, что и определяет важность изучения данного вопроса. Наличие диспептического синдрома утяжеляет бремя патологии у данной категории пациентов. С ростом числа пациентов с ХБП и повышением доступности за-

местительной почечной терапии проблема качества жизни, связанная со здоровьем, приобретает все большую актуальность [16].

Качество жизни пациентов с ХБП на гемодиализе хуже, чем у людей без патологии, особенно страдает физический компонент здоровья [5]. Следует отметить, что органические проявления соматических заболеваний непосредственно влияют на качество жизни пациентов, внося в их жизнь различные ограничения [17]. Нами выявлено, что степень выраженности симптомов диспепсии у пациентов на программном гемодиализе умеренная, но иногда и сильно выраженная, что напрямую влияет на повседневную жизнедеятельность пациентов. В связи с этим необходимо детально собирать жалобы, тщательно изучать анамнез, факторы риска, проводить необходимые обследования, чтобы как можно раньше выявить синдром диспепсии. Лечение таких пациентов должно быть разнонаправленным и комплексным и включать общие мероприятия по нормализации образа жизни и питания, назначение лекарственных препаратов, а в ряде случаев и применение психотерапевтических методов лечения [18]. Это позволит улучшить прогноз и качество жизни пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом.

**Заключение.** Пациенты, получающие заместительную почечную терапию программным гемодиализом, находятся в группе риска по развитию диспептического синдрома, сопровождающего органическую патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта (НР-ассоциированного гастрита и дуоденита, уремического гастрита). Своевременное выявление симптомов диспептического синдрома у рассматриваемого контингента пациентов имеет большое значение для раннего проведения диагностических и корригирующих терапевтических мероприятий. Необходимо унификация подходов к диагностике, лечению и профилактике диспептического синдрома у пациентов с ХБП С5Д, что окажет положительное влияние на качество их жизни.

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

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Соснина В.С., Симонова Ж.Г.

Участие в исследовании, обработка материала: Соснина В.С., Симонова Ж.Г.

Статистическая обработка данных: Соснина В.С., Симонова Ж.Г.

Анализ и интерпретация данных: Соснина В.С., Симонова Ж.Г.

Написание и редактирование текста: Соснина В.С., Симонова Ж.Г.

### Литература

1. *Поливанова Т.В.* Синдром желудочной диспепсии: особенности в различных возрастных группах. ТМЖ. 2007; 4 (30): 13–16.
2. *Рудой А.С., Урываев А.М.* Функциональная диспепсия через призму хронического гастрита у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобными состояниями. Педиатр. 2016; 7 (3): 76–83.
3. *Осадчук М.А., Свистунов А.А., Буторова Л.И.* Основные принципы диагностики и лечения функциональной диспепсии в поликлинических условиях. РМЖ. 2013; 31: 1646.
4. *Успенский Ю.П., Барышникова Н.В.* Функциональная диспепсия и хронический гастрит. Педиатр. 2018; 9 (1): 77–83. DOI: 10.17816/PED9177-83.
5. *Котенко О.Н., Абольян Л.В., Кутейников В.Ю.* Медико-социальные характеристики и качество жизни пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа. Нефрология и диализ. 2021; 23 (4): 508–523. DOI: 10.28996/2618-9801-2021-4-508-523.
6. *Шкляев А.Е., Лошкарев Е.А., Мочакова К.А., Замятина С.Г.* Влияние гастроэнтерологических синдромов на качество жизни пациентов с хронической болезнью почек. Труды Ижевской государственной медицинской академии: сборник научных статей. 2019; 57: 75–77.
7. *Rugge M., Fassan M., Pizzi M.* Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. World J. Gastroenterol. 2011; 17 (41): 4596–4601.
8. *Филатов М.А., Симонова Ж.Г.* Синдром диспепсии у больных стабильной стенокардией. Вятский медицинский вестник. 2020; 3 (67): 45–50.
9. *Мязин Р.Г.* Сравнение прокинетики итоприда и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией. РМЖ. 2010; 6: 355.
10. *Маев И.В., Дранкина О.М., Лазебник Л.Б.* Положения к алгоритму по ведению первичных необследованных пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи. Профилактическая медицина. 2019; 22 (1): 35–42.
11. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (1): 50–61.
12. *Бунова С.С., Рыбкина Л.Б., Бакалов И.А.* Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: современное состояние вопроса. Молодой ученый. 2012; 3 (12): 539–543.
13. *Рапопорт С.И.* Гастриты: пособие для врачей. М.; 2010. 20.
14. *Гуляев А.Н., Шишкин А.Н., Ферман Р.С., Гончарова Л.Б., Тимоховская Г.Ю., Старосельский К.Г., Санаенко Е.А., Зарубин М.Е., Маркова Е.А.* Инфекция *Helicobacter pylori* при терминальной стадии хронической болезни почек. Нефрология. 2007; 4: 59–63.
15. *Gold C.H.* Gastric acid secretion and serum gastrin levels in patients with chronic renal failure on regular hemodialysis. Nephron. 1980; 25 (2): 92–95.
16. *Котенко О.Н., Абольян Л.В., Кутейников В.Ю.* Комплексная оценка качества жизни и медико-социальных характеристик пациентов с хронической болезнью почек V стадии на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2023; 25 (3): 383–393. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-3-383-393.
17. *Хрулев А.Е., Кудрявцева Е.С., Егорова П.А., Родионова А.Д.* Качество жизни больных на программном гемодиализе. Клиническая практика. 2019; 15 (2): 4–12.
18. *Сапожникова Т.В., Парфенов С.А., Елькин А.А.* Влияние цитофлавина на качество жизни пациентов с функциональной диспепсией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 8 (204): 133–140. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-133-140.

Поступила в редакцию 23.09.2023; принята 16.02.2024.

**Авторский коллектив**

**Соснина Валентина Сергеевна** – очный аспирант кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России. 610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, 112; e-mail: sosnina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9119-3922>.

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

**Образец цитирования**

Соснина В.С., Симонова Ж.Г. Характеристика диспептического синдрома у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 2: 66–77. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-66-77.

## CHARACTERISTICS OF DYSPEPTIC SYNDROME IN HEMODIALYSIS PATIENTS

V.S. Sosnina, Zh.G. Simonova

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

*The goal of the paper is to study characteristics of dyspeptic syndrome in hemodialysis patients receiving renal replacement therapy.*

*Materials and Methods. During an open clinical trial, we formed a group of hemodialysis patients (n=50) with end-stage chronic kidney disease (CKD C5). All patients were assessed for the clinical manifestations, dyspeptic syndrome severity, and laboratory data. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy (EGDS).*

*Results. All 50 (100 %) patients included in the study had dyspeptic syndromes. The most common symptoms were nausea (46 %), belching (44 %), and heartburn (38 %). At the same time, 56 % of patients had high dyspepsia index. When analyzing the correlation between dyspepsia index and dialysis therapy, a direct connection was established ( $\rho=0.281$ ,  $p=0.048$ ). It was revealed that the dialysis therapy duration impacted the dyspepsia index. The most common pathology of the upper gastrointestinal tract was chronic gastritis, diagnosed in 84 % of patients. Chronic duodenitis was found in 50 % of patients, and gastroduodenal ulcer was observed in 6 % of patients.*

*Conclusion. Hemodialysis patients receiving renal replacement therapy are at risk for dyspeptic syndrome accompanying upper gastrointestinal tract organic pathology. Early detection of dyspeptic syndrome in hemodialysis patients is of great importance for the timely diagnostic and corrective therapeutic measures.*

**Key words:** dyspeptic syndrome, renal replacement therapy, program hemodialysis, chronic gastritis.

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

**Author contributions**

Research concept and design: Sosnina V.S., Simonova Zh.G.

Participation in the study, data processing: Sosnina V.S., Simonova Zh.G.

Statistical data processing: Sosnina V.S., Simonova Zh.G.

Data analysis and interpretation: Sosnina V.S., Simonova Zh.G.

Text writing and editing: Sosnina V.S., Simonova Zh.G.

**References**

1. Polivanova T.V. Sindrom zheludochnoy dispepsii: osobennosti v razlichnykh vozrastnykh gruppakh [Gastric indigestion syndrome: Peculiarities with respect to various age groups]. *TMZh*. 2007; 4 (30): 13–16 (in Russian).

2. Rudoy A.S., Uryvaev A.M. Funktsional'naya dispepsiya cherez prizmu khronicheskogo gastrita u patsientov s sindromom Marfana i marfanopodobnymi sostoyaniyami [Functional dyspepsia through chronic gastritis in patients with Marfan syndrome and Marfan-like states]. *Pediatr.* 2016; 7 (3): 76–83 (in Russian).
3. Osadchuk M.A., Svistunov A.A., Butorova L.I. Osnovnye printsipy diagnostiki i lecheniya funktsional'noy dispepsii v poliklinicheskikh usloviyakh [Basic principles of diagnosis and treatment of functional dyspepsia in outpatient settings]. *RMZh.* 2013; 31: 1646 (in Russian).
4. Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V. Funktsional'naya dispepsiya i khronicheskii gastrit [Functional dyspepsia and chronic gastritis]. *Pediatr.* 2018; 9 (1): 77–83. DOI: 10.17816/PED9177-83 (in Russian).
5. Kotenko O.N., Abol'yan L.V., Kuteynikov V.Yu. Mediko-sotsial'nye kharakteristiki i kachestvo zhizni patsientov s khronicheskoy bolezn'yu pochek (KhBP), poluchayushchikh zamestitel'nuyu pochechnuyu terapiyu metodom programmnoy gemodializa [Medical and social characteristics and quality of life in patients with chronic kidney disease (CKD) receiving program hemodialysis]. *Nefrologiya i dializ.* 2021; 23 (4): 508–523. DOI: 10.28996/2618-9801-2021-4-508-523 (in Russian).
6. Shklyayev A.E., Loshkarev E.A., Mochakova K.A., Zamyatina S.G. Vliyanie gastroenterologicheskikh sindromov na kachestvo zhizni patsientov s khronicheskoy bolezn'yu pochek [Impact of gastroenterological syndromes on the quality of life of patients with chronic kidney disease]. *Trudy Izhevskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii: sbornik nauchnykh statey.* 2019; 57: 75–77 (in Russian).
7. Rugge M., Fassan M., Pizzi M. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (41): 4596–4601.
8. Filatov M.A., Simonova Zh.G. Sindrom dispepsii u bol'nykh stabil'noy stenokardiey [Dyspepsia syndrome in patients with stable angina.]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik.* 2020; 3 (67): 45–50 (in Russian).
9. Myazin R.G. Sravnenie prokinetikov itoprida i domperidona pri lechenii patsientov s gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezn'yu i patsientov s funktsional'noy dispepsiey [Comparison of itopride and domperidone effect in treating patients with gastroesophageal reflux disease and patients with functional dyspepsia]. *RMZh.* 2010; 6: 355 (in Russian).
10. Maev I.V., Drapkina O.M., Lazebnik L.B. Polozheniya k algoritmu po vedeniyu pervichnykh neobsledovannykh patsientov s simptomami dispepsii na etape pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi [Statements for an algorithm for the management of primary unexamined patients with symptoms of dyspepsia in primary health care]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2019; 22 (1): 35–42 (in Russian).
11. Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu funktsional'noy dispepsii [Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association]. *Rosciyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2017; 27 (1): 50–61 (in Russian).
12. Bunova S.S., Rybkina L.B., Bakalov I.A. Metody diagnostiki infektsii *Helicobacter pylori*: sovremennoe sostoyanie voprosa [Methods for diagnosing *Helicobacter pylori* infection: Current state of the art]. *Molodoy uchenyy.* 2012; 3 (12): 539–543 (in Russian).
13. Rapoport S.I. *Gastrity: posobie dlya vrachey* [Gastritis: Physician's manual]. Moscow; 2010. 20 (in Russian).
14. Gulyaev A.N., Shishkin A.N., Ferman R.S., Goncharova L.B., Timokhovskaya G.Yu., Starosel'skiy K.G., Sanaenko E.A., Zarubin M.E., Markova E.A. Infektsiya *Helicobacter pylori* pri terminal'noy stadii khronicheskoy bolezn'i pochek [Helicobacter pylori infection in patients with end-stage chronic kidney disease]. *Nefrologiya.* 2007; 4: 59–63 (in Russian).
15. Gold C.H. Gastric acid secretion and serum gastrin levels in patients with chronic renal failure on regular hemodialysis. *Nephron.* 1980; 25 (2): 92–95.
16. Kotenko O.N., Abol'yan L.V., Kuteynikov V.Yu. Kompleksnaya otsenka kachestva zhizni i mediko-sotsial'nykh kharakteristik patsientov s khronicheskoy bolezn'yu pochek V stadii na gemodialize [Comprehensive assessment of the quality of life and medical and social characteristics of hemodialysis patients with stage V chronic kidney disease]. *Nefrologiya i dializ.* 2023; 25 (3): 383–393. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-3-383-393 (in Russian).
17. Khrulev A.E., Kudryavtseva E.S., Egorova P.A., Rodionova A.D. Kachestvo zhizni bol'nykh na programmnom gemodialize [Quality of life of hemodialysis patients]. *Klinicheskaya praktika.* 2019; 15 (2): 4–12 (in Russian).



18. Sapozhnikova T.V., Parfenov S.A., El'kin A.A. Vliyanie tsitoflavina na kachestvo zhizni patsientov s funktsional'noy dispepsiey [Effect of cytoflavin on the quality of life of patients with functional dyspepsia]. *Ekspertimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 8 (204): 133–140. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-133-140 (in Russian).

*Received September 29, 2023; accepted February 16, 2024.*

#### Information about the authors

**Sosnina Valentina Sergeevna**, Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 610998, Russia, Kirov, K. Marks St., 112; e-mail: sosnina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9119-3922>.

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

#### For citation

Sosnina V.S., Simonova Zh.G. Kharakteristika dispepticheskogo sindroma u patsientov, poluchayushchikh terapiyu programmnyy gemodializom [Characteristics of dyspeptic syndrome in hemodialysis patients]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 2: 66–77. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-66-77 (in Russian).

УДК 618.11-008.64

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-78-89

## ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ, УРОВНЕЙ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 И ЕЕ ИНГИБИТОРА-1 У ПАЦИЕНТОК С ПОЛИКИСТОЗНЫМИ ЯИЧНИКАМИ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

О.А. Маринова, Л.И. Трубникова

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

*Применение вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) является эффективным способом реализации репродуктивной функции с мировыми показателями частоты наступления беременности 25–30 %.*

*Цель исследования. Установить взаимосвязь уровней матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и ее ингибитора-1 (ТИМП-1) с особенностями морфологии фолликулярной жидкости у пациенток с СПЯ в программах вспомогательных репродуктивных технологий.*

*Материалы и методы. Обследованы 26 пациенток с СПЯ в возрасте от 24 до 40 лет с первичным и вторичным бесплодием длительностью от 1 года до 10 лет. Провели сравнительный анализ групп пациенток в зависимости от наличия (n=12) или отсутствия (n=14) сопутствующей патологии – гиперплазии эндометрия в анамнезе. Для анализа использовали клинико-анамнестические, инструментальные и лабораторные методы. Содержание ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости определяли методом количественного твердофазного ИФА; морфологию фолликулярной жидкости исследовали методом клиновидной дегидратации. Полученную информацию подвергли статистическому анализу с использованием Statistica 10.0.*

*Результаты. Уровень ТИМП-1 у пациенток с СПЯ составил  $2550 \pm 57,8$  нг/мл, у пациенток с СПЯ в сочетании с гиперплазией эндометрия –  $2694,4 \pm 87,8$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). При этом средний уровень ММП-1 был низким –  $1,5 \pm 0,1$  нг/мл. У пациенток с СПЯ в фолликулярной жидкости выявлен 3-й (реактивный) тип фаций и маркеры, указывающие на нарушение кровоснабжения; у пациенток с СПЯ и гиперплазией эндометрия – 4-й (хаотичный) тип фаций и маркеры, свидетельствующие о нарушении эластичности, склерозировании сосудов, ангиоспазме. Установлено, что чем выше уровень ТИМП-1, тем больше маркеров, указывающих на деструктивные изменения в сосудах яичниковой ткани ( $r=0,7$ ) и тем меньше шансов на наступление беременности в программах ВРТ.*

*Выводы. У пациенток с СПЯ старше 32 лет и длительностью бесплодия свыше 4 лет, имеющих в анамнезе гиперплазию эндометрия и оперативные вмешательства (тубэктомии по поводу сактогидросальпинкса), достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивается уровень ТИМП-1 ( $2694$  нг/мл и выше) в фолликулярной жидкости и выявляются маркеры, указывающие на деструктивные изменения (склерозирование сосудов, ангиоспазм и эндотелиальная дисфункция), что снижает шансы на наступление беременности в программах ВРТ.*

**Ключевые слова:** бесплодие, синдром поликистозных яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1), тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), клиновидная дегидратация, фация.

**Введение.** Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – наиболее частое заболевание репродуктивного возраста, обусловленное как наследственными факторами, так и воздействиями внешней среды. Ведущими признаками СПЯ являются гиперандрогения, менструальная и/или овуляторная дисфункция и

поликистозное строение яичников [1]. В общей популяции распространенность СПЯ среди женщин варьирует от 8 % до 13 %. У пациенток с нарушением менструального цикла частота встречаемости синдрома составляет от 17,4 % до 46,6 %, при гирсутизме и других клинических проявлениях гиперандрогении –

от 72,1 % до 82 %, при ановуляторном бесплодии – от 55 % до 91 % [1].

Несмотря на многочисленные исследования до настоящего времени не удалось сформировать единой концепции патогенеза и этиологии СПЯ. В патогенезе заболевания условно можно выделить нарушения в четырех различных отделах нейроэндокринной системы, каждое из которых может претендовать на стартовую роль: нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, яичников, надпочечников и периферических инсулин-чувствительных тканей [2]. По клинической картине выделяют 4 фенотипа, по которым можно предположить степень агрессивности течения самого заболевания, а также развитие осложнений данного синдрома: фенотип А: ановуляция + гиперандрогения + поликистозные яичники на УЗИ; фенотип В: ановуляция + гиперандрогения; фенотип С: гиперандрогения + поликистозные яичники на УЗИ; фенотип D: ановуляция + поликистозные яичники на УЗИ [3].

В настоящее время не существует ни одного метода терапии, позволяющего полностью излечить больных с СПЯ. Патологическое лечение, направленное на восстановление репродукции, имеет только временный эффект, после завершения беременности вновь проявляются симптомы СПЯ, т.е. наступает рецидив заболевания [4].

Для восстановления фертильности в настоящее время апробируются две технологии. Первая – стимуляция фолликулогенеза для образования одного или нескольких зрелых фолликулов и овуляции (частота наступления беременности – 50,0–60,0 %) [4]. Вторая – оперативные вмешательства на яичниках, выполненные эндоскопическим доступом, чаще лапароскопический дреллинг яичников (ЛДЯ) (эффективность – 56,0–62,0 %) [4]. Вместе с тем 20–30 % женщин с СПЯ не добиваются успеха при лечении бесплодия, что обусловлено высоким индексом массы тела, бесплодием более 3 лет и возрастом женщин старше 35 лет [3]. Согласно Международным клиническим рекомендациям (2018) хирургический метод лечения является методом второй линии для женщин с СПЯ при анову-

ляторном бесплодии, у которых выявлена кломифенрезистентность и нет других факторов бесплодия. Согласно Российским клиническим рекомендациям (2021) проведение хирургического лечения может быть рекомендовано женщинам с СПЯ при наличии других показаний к хирургическому вмешательству (эндометриоз, трубно-перитонеальный фактор бесплодия) [2]. Характерно, что у женщин с ЛДЯ при проведении протоколов ВРТ риск тяжелого течения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) был невысокий, в то время как при проведении ВРТ после ЛДЯ отмечено уменьшение количества изъятых ооцитов и жизнеспособных эмбрионов. Следует отметить, что ни один из методов хирургического вмешательства не позволяет избежать образования в малом тазу спаечного процесса, который в дальнейшем осложняет проведение протоколов стимуляции овуляции при использовании ВРТ [3]. Согласно выводам последних исследований, назначение метформина у больных с СПЯ, избыточной массой тела и резистентностью к кломифену является более эффективным методом лечения, чем дреллинг. Кроме того, частота живорождений после проведения ЛДЯ составляет 34,0 %, в других группах (кломифена цитрат, гонадотропины, ингибиторы ароматазы; кломифена цитрат + метформин) – 38,0 % [3]. При отсутствии резистентности первой линией терапии следует считать применение кломифена цитрата. Частота овуляции составляет 80 %, наступление беременности на монотерапии – от 7 % до 13 %, а при комбинации с препаратами ХГЧ увеличивается до 18–21 % [5]. В настоящее время продолжаются дискуссии о выборе оптимального протокола стимуляции суперовуляции у женщин с СПЯ, поскольку при применении протокола с антагонистами гонадотропин-релизинг-гормона (антГн-РГ) создаются более благоприятные условия для формирования пула растущих фолликулов и получения зрелых ооцитов и эмбрионов высокого качества. Однако использование данного протокола повышает риск развития осложнений в виде СГЯ в 1,5 раза. Поэтому в целях безопасного применения репродуктивных технологий широко используются протоколы

стимуляции суперовуляции с использованием анТГн-РГ [6].

Для СПЯ характерно вялотекущее хроническое воспаление, характеризующееся повышением активности маркеров воспаления в крови (цитокинов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов), которые участвуют в аутоиммунных процессах. Женщины с СПЯ имеют повышенную васкуляризацию яичников и чрезмерно активный ангиогенез, как следствие, увеличение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [7]. Кроме того, в плазме крови отмечается увеличение ингибитора активатора плазминогена-1 и при стимуляции яичников происходит нарушение кровотока в микроциркуляторном русле, что свидетельствует о ранних дисфункциональных изменениях эндотелия сосудов [7]. Все эти процессы отражаются на качестве ооцитов у пациенток с СПЯ.

В этой связи представляет интерес исследование уровней матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) в фолликулярной жидкости (ФЖ). Под контролем системы ММП-1/ТИМП-1 происходит формирование внеклеточного вещества и его разрушение, благодаря чему в яичниках создаются оптимальные условия для быстрорастущих фолликулов и желтых тел, а также для образования атретических тел. В результате ооциты и фолликулоциты созревающих фолликулов получают возможность расти и дифференцироваться. Перестройка коллагена также способствует клеточной миграции [8–16]. Необходимым условием нормального течения физиологических процессов в межклеточном матриксе является поддержание равновесия между активностью ММП и их ингибиторов. Нарушение этого равновесия может оказывать глубокое воздействие на состав межклеточного матрикса и влиять на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию [8–16], обуславливая развитие патологических процессов: воспалительных, аутоиммунных, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, инфекционных и онкологических [8–16]. Показано, что увеличение ММП-1 приводит к развитию процессов воспаления и

деструкции, в то время как фиброз *in vivo* ассоциируется с увеличением уровня ТИМП-1, что подразумевает снижение активности ММП и, следовательно, увеличение накопления экстрацеллюлярного матрикса [13].

Проведенные ранее исследования при ряде гинекологических заболеваний и осложнениях беременности методом морфологической оценки биологических жидкостей показали, что при нарушениях перфузии органов, развитии эндотелиоза, склерозировании сосудов существенно нарушается структурообразование фаций (высушенная капля) и в них появляется большое количество специфических патологических маркеров, указывающих на наличие нарушений в органах и системах [17–22].

**Цель исследования.** Установить взаимосвязь уровней матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора-1 с особенностями морфологии фолликулярной жидкости у пациенток с поликистозными яичниками в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 26 пациенток с СПЯ, страдающих бесплодием, наблюдавшихся в период 2013–2016 гг. в базовых женских консультациях кафедры акушерства и гинекологии УлГУ и в отделении вспомогательных репродуктивных технологий БУ «Президентский перинатальный центр» Минздрава Чувашии. Обследование пациенток проводилось согласно стандартам оказания медицинской помощи и включало сбор жалоб, анамнеза, данных о перенесенных заболеваниях, оперативных вмешательствах, особенностях менструальной и репродуктивной функций, физикальный осмотр, гинекологическое исследование. С целью оценки функциональной активности яичников проводилось определение гормонального профиля: уровней фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина, стероидных, тиреоидных гормонов в крови на 3–5-й день менструального цикла; прогестерона – на 21–22-й день цикла. Состояние матки и маточных труб, органов малого таза исследовалось при УЗ-диагностике (с использованием трансвагиналь-

ого датчика), лапароскопии, гистероскопии; для гистологической оценки эндометрия выполнялась биопсия. Наличие гиперплазии эндометрия подтверждалось результатом гистологического исследования.

Производился выбор протокола стимуляции овуляции, разрабатывался порядок контроля за исходом и конечным результатом ВРТ. Выбор режима лечения и схем стимуляции осуществлялся с учетом анамнеза пациентки, исхода предыдущих попыток ВРТ. У всех 26 пациенток применялся протокол с анГн-РГ, который вводился по 0,25 мг на 3-й день лечебного цикла и затем ежедневно до начала индукции овуляции. Стандартная доза гонадотропинов составила 75–225 МЕ в зависимости от возраста пациентки и анамнеза болезни. Овуляторная доза человеческого хорионического гонадотропина составляла 10 000 МЕ. Через 36 ч после введения овуляторной дозы человеческого хорионического гонадотропина под контролем ультразвукового исследования проводились трансвагинальная пункция фолликулов и аспирация их содержимого. Тип оплодотворения ЭКО/ИКСИ применялся у 6 (23,1 %) пациенток, ЭКО-технология – у 20 (76,9 %) женщин. Для переноса использовались эмбрионы отличного и хорошего качества (А, АВ). В результате проведения программ ВРТ положительных исходов получено не было. В связи с этим проводился сравнительный анализ групп женщин в зависимости от наличия сопутствующей патологии – гиперпластического процесса эндометрия в анамнезе: 1-я группа (n=12, контрольная) – СПЯ без железистой гиперплазии эндометрия, 2-я группа (n=14, основная) – СПЯ с железистой гиперплазией эндометрия.

Критерии включения: ановуляторное бесплодие (МКБ-10: N97.0): СПЯ (фенотип А, В, С, D), бесплодие первичное и вторичное; возраст женщины от 24 до 40 лет.

Критерии исключения: бесплодие трубно-перитонеальное (МКБ-10: N97.1), маточное (МКБ-10: N97.2), цервикального происхождения (МКБ-10: N97.3), неуточненное (МКБ-10: N97.9), мужское (МКБ-10: N97.4); острые и подострые инфекционные, гинеко-

логические и экстрагенитальные заболевания; доброкачественные опухоли репродуктивной системы; некоррегированные гормональные нарушения; злокачественные опухоли; пороки развития матки (двурогая матка, генитальный инфантилизм, гипоплазия матки); показатель антимюллеровского гормона (АМГ) ниже референсных значений (норма: 0,9–1,3 нг/мл).

При проведении пункции фолликулов забиралась ФЖ путем аспирации ее из нескольких фолликулов. Содержание ММП-1 и ТИМП-1 определялось методами количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» (ИФА: ELISA (enzyme linked immunoadsorbent assay) – метод определения с помощью иммуносорбентов, связанных с ферментами); использовались тест-системы фирмы RsD Systems (США). Иммуноферментный анализ выполнялся на автоматическом планшетном фотометре Thermo Scientific Multiskan FC (USA, 2012) в лаборатории ИМЭиФК УлГУ. Концентрация ММП-1 устанавливалась с помощью наборов Matrix metalloproteinase-1 (набор HumanMMP-1 Quantikine ELISA Kit, R&D System, USA), уровень ТИМП-1 – наборов eBioscience (набор Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kit, USA, 2012). Морфология фолликулярной жидкости исследовалась методом клиновидной дегидратации, разработанным академиком РАН, проф. В.Н. Шабалиным и проф. С.Н. Шатохиной (1991) [19–23]. Медицинская технология разрешена для применения в клинической практике Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (разрешение ФС № 2009/155 от 15.06.2009). Анализ ФЖ проводился в исходной (свежевзятой) и суточной фазах. Микроскопия структур фазий ФЖ изучалась с помощью стереомикроскопа MZ-12 фирмы Leica (Германия), оснащенного видеокамерой Pixera, с использованием программы «Морфотест». При получении фотоснимков использовались увеличения  $\times 80$  и  $\times 400$ . Оценка фазий ФЖ проводилась в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ № 96/165 «Формирование кристаллических структур биологических жидкостей при различных видах патоло-

гии» [18–22]. Электронная база фотографий фаций ФЖ составила 208 снимков.

Образованная в ходе исследования база данных размещалась в программе Microsoft Excel 2019 для Windows 10. Полученная информация подвергалась статистическому анализу с помощью прикладной программы Statistica 10.0. В начале анализа данных формировались вариационные ряды по абсолютным числам, вычислялись средние величины ( $M$ ) и средняя арифметическая ( $m$ ), достоверность различий проверялась с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ). Связь явлений, одно из которых входит в число причин, воздействующих на эти явления, выражалась с помощью корреляции ( $r$ ). Влияние качественного признака на исход определялось с помощью отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительного интервала (ДИ).

**Результаты и обсуждение.** Группы пациенток в зависимости от возраста не различались: средний возраст пациенток с СПЯ составил  $30,3 \pm 1,0$  года, а пациенток с СПЯ в сочетании с гиперплазией эндометрия –  $32,4 \pm 1,1$  года ( $p > 0,05$ ). Большая часть пациенток проживали в городе – 18 (69,2 %) чел., имели высшее образование – 17 (65,4 %) чел., половина по социальному статусу относились к служащим – 13 (50,0 %) чел. В первом браке состояло 20 (76,9 %) женщин.

Достоверных различий между группами по количеству экстрагенитальных заболеваний выявлено не было ( $p > 0,05$ ), в целом на 1 пациентку приходилось 2,0 заболевания. В анамнезе имелись заболевания сердечно-сосудистой системы – у 8 (30,8 %) чел., органов пищеварения – у 13 (50,0 %), ожирение – у 7 (26,9 %). Различий между группами по количеству гинекологической патологии также не установлено ( $p > 0,05$ ), однако число заболеваний на одну пациентку с СПЯ в сочетании с гиперплазией эндометрия составило 6,1, а без гиперплазии – 3,2. При проведении сравнительного анализа выявлены различия, указывающие на более выраженные поражения репродуктивных органов у пациенток основной группы, у которых СПЯ сочетался с гиперплазией эндометрия (ОШ: 14,3; 95 % ДИ [7,9–25,6]), гидросальпинксом (ОШ: 8,2; 95 % ДИ [0,8–82,6]),

аденомиозом (ОШ: 14,3; 95 % ДИ [7,9–25,6]). Различий между группами в количестве перенесенных ИППП не наблюдалось ( $p > 0,05$ ; 1,0 заболевания на 1 пациентку).

Число гинекологических операций в основной группе составило 2,2 на 1 пациентку, в контрольной группе – 1,3 ( $p > 0,05$ ). Пациентки с гиперплазией имели в анамнезе тубэктомии по поводу гидросальпинксов ( $\chi^2 = 6,7$ ,  $p = 0,01$ ;  $F = 0,02$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,5$ ). При этом у 8 (30,8 %) женщин проведена декапсуляция яичников (в 24–30 лет), у 13 (50 %) пациенток выполнены операции на яичниках по типу резекции (в 24–32 года).

Средний возраст менархе составил  $13 \pm 1$  год без значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). У всех пациенток отмечались нарушения менструального цикла: в 18 (69,2 %) случаях – нерегулярные менструации, в 13 (50,0 %) – меноррагия, в 9 (34,6 %) – дисменорея. Возраст начала половой жизни составил  $18 \pm 2$  года ( $p > 0,05$ ).

Первичное бесплодие диагностировано у 11 (42,3 %) пациенток, вторичное – у 15 (57,7 %). У большинства пациенток первой группы (8 (66,7 %) чел.) длительность бесплодия составляла до 4 лет, у большинства пациенток второй группы (8 (57,1 %) чел.) – свыше 4 лет.

У 8 (53,3 %) пациенток 1-й группы в анамнезе было 11 беременностей (1,4 на 1 пациентку), причем у 3 (37,5 %) женщин – после проведения программы ЭКО. Из 5 (62,5 %) пациенток после проведенной стимуляции суперовуляции кломифена цитратом с последующей внутриматочной инсеминацией спермой мужа у 2 женщин наступили экстрапические беременности, у 3 – произошли самопроизвольные выкидыши на ранних сроках. Три пациентки прервали беременность путем медицинского аборта.

У 7 (46,7 %) пациенток 2-й группы было 13 беременностей (1,9 на 1 пациентку), причем роды произошли в 1 (14,3 %) случае (после ЭКО). У остальных 6 (85,7 %) женщин после проведения нескольких курсов стимуляции кломифена цитратом с последующей внутриматочной инсеминацией спермой мужа в шести случаях произошли самопроизвольные выкидыши на ранних сроках, в четырех –

эктопические беременности и в двух – прерывание беременности путем медицинского аборта.

При динамическом наблюдении на фоне коррекции гиперандрогении препаратами оральных контрацептивов (Логест, Жанин, Диане-35, Медиана) и синтетических прогестинов (дюфастон) контролировалось содержание гормонов. У пациенток 2-й группы по сравнению с пациентками 1-й группы был выше показатель ФСГ ( $8,3 \pm 0,2$  и  $6,3 \pm 0,7$  мМ/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). В 2 (7,7 %) случаях в крови выявлен повышенный гомоцистеин и Д-димер.

У пациенток с СПЯ в 100 % случаев с учетом анамнеза и предыдущих попыток ЭКО применились протоколы с анТГн-РГ: в основном (76,9 %) – программа ЭКО, у 6 (23,1 %) женщин проводилось ЭКО/ИКСИ. В результате у пациенток 1-й группы количество ооцитов составило 11,0 (6,0; 12,0), эмбрионов – 3,0 (2,0; 4,0), эмбрионов хорошего качества – 2,0 (2,0; 3,0). У пациенток 2-й группы – 7,0 (6,0; 12,0), 3,0 (1,0; 3,0) и 1,0 (0,0; 1,0) соответственно. Таким образом, отмечено снижение качественно-количественных характеристик эмбрионов у пациенток 2-й группы. В ходе проведения программы ЭКО у 3 пациенток (11,5 %) 1-й группы развился СГЯ легкой степени тяжести.

В результате проведения программ ВРТ удачных исходов не было.

Для определения возможной причины неудачных исходов проведено изучение структурного строения ФЖ и содержания в ней ММП-1 и ТИМП-1, полученных одновременно с пункцией фолликулов и забором яйцеклеток.

ТИМП-1 играет в данной системе факторную роль, подавляя активность ММП-1 по механизму отрицательной обратной связи. Установлено, что увеличение ММП-1 на 1 ед. изм. приводит к уменьшению ТИМП-1 в среднем на 10,4 ед. изм. (для ТИМП-1 95 % ДИ [1558,9–3125,9]) [23].

Среднее значение ММП-1 в ФЖ составляет  $4,9 \pm 1,0$  нг/мл. Величина его зависит от возраста, формы и длительности бесплодия. С увеличением возраста уровень ММП-1 снижается, составляя  $2,5 \pm 1,6$  нг/мл у женщин после

30 лет ( $t=2,1$ ;  $p < 0,01$ ) [23]. Однако при длительном бесплодии установлена четкая тенденция к повышению ММП-1 ( $r=0,3$ ): менее 4 лет –  $2,8 \pm 0,5$  нг/мл, свыше 4 лет –  $6,9 \pm 2,3$  нг/мл ( $t=2,3$ ;  $p < 0,05$ ) [23]. В нашем исследовании уровень ММП-1 у пациенток с СПЯ был низким и составил  $1,5 \pm 0,1$  нг/мл. Снижение показателя связано с наличием хронической ановуляции, патогенетически обусловленной гиперэстрогемией, которая подавляет экспрессию металлопротеиназ [8–16].

Средний уровень ТИМП-1 в ФЖ составляет  $2464,2 \pm 64,3$  нг/мл. Показано, что значение показателя повышается с возрастом (25–30 лет –  $2137,5 \pm 139,7$  нг/мл; 31–36 лет –  $2435,0 \pm 125,7$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) и с длительностью бесплодия (менее 4 лет –  $2276,8 \pm 70,7$  нг/мл; свыше 4 лет –  $2611,5 \pm 126,7$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) [23].

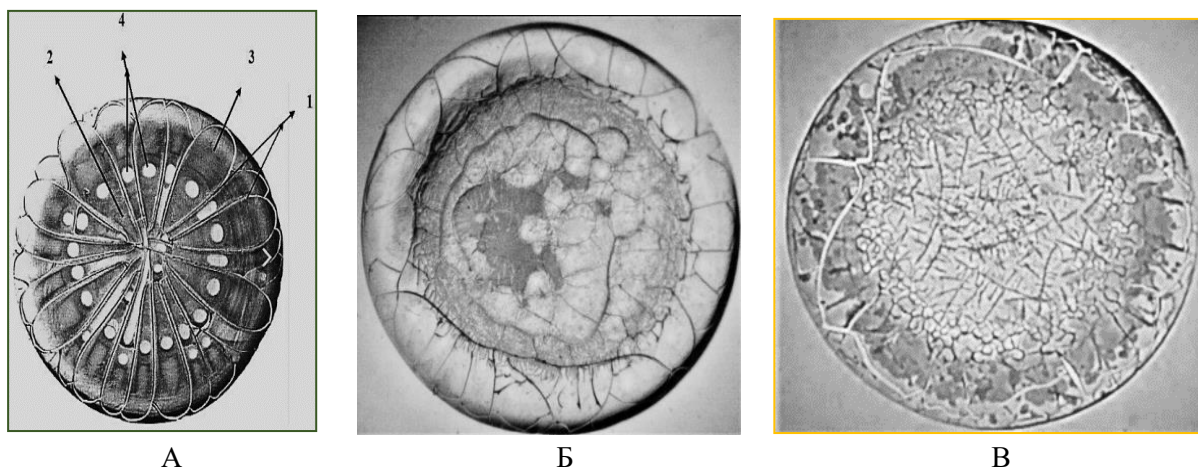
В нашем исследовании уровень ТИМП-1 у пациенток с СПЯ составил  $2550 \pm 57,8$  нг/мл, у пациенток СПЯ в сочетании с гиперплазией эндометрия в анамнезе –  $2694,4 \pm 87,8$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). Чрезвычайное значение для функционирования яичников имеет морфоструктура гонад. При высоких уровнях ТИМП-1 в ФЖ (2694 нг/мл и выше) у пациенток с гиперплазией эндометрия происходит склерозирование стромы яичников, нарушение фолликулогенеза, что, безусловно, влияет на исход лечения бесплодия.

Таким образом, у пациенток с СПЯ имеется дисбаланс в работе ферментной системы, поскольку хроническая ановуляция и существующая гиперэстрогемия обуславливают низкие уровни ММП-1, в связи с чем уровни ТИМП-1 начинают повышаться раньше.

При исследовании ФЖ методом клиновидной дегидратации у пациенток с СПЯ был установлен реактивный (третий) тип структурного строения фаций, у пациенток с СПЯ и гиперплазией эндометрия – хаотичный (четвертый) тип фаций (рис. 1), что подтверждает деструктивные процессы в репродуктивных органах. У пациенток с синдромом поликистозных яичников обнаружены выраженные ишемическо-гипоксические нарушения в фолликулах (жгутовые и блоковидные трещины) и застойные процессы (24,5 %, трехлучевые трещины в промежуточной зоне). В половине

фаций (50,0 %) выявлены маркеры, указывающие на напряжение компенсаторных механизмов гомеостаза (трещины «закрутка»). При прогрессировании патологического процесса и развитии гиперплазии эндометрия появляются маркеры, указывающие на эндотелиальную дисфункцию (дуговые трещины в фациях 4-го типа), ангиоспазм (гребешковые тре-

щины) и склерозирование сосудов (53,9 %, листовидные структуры в фациях хаотичного типа). Установлено, что выраженность патологических изменений в репродуктивных органах, наличие в ФЖ патологических маркеров имеют корреляционную зависимость ( $r=0,7$ ) от высоких показателей ТИМП-1 в фолликулярной жидкости.



**Рис. 1.** Типы фаций пациенток с синдромом поликистозных яичников, полученных в ходе исследования методом клиновидной дегидратации, ув.  $\times 80$ : А – нормотип (1-й тип); Б – реактивный (3-й тип); В – хаотичный (4-й тип)

**Fig. 1.** Facies of patients with polycystic ovary syndrome obtained during the study by wedge-shaped dehydration,  $\times 80$  magnification. А – normotype (type 1); Б – reactive (type 3); В – chaotic (type 4)

Таким образом, ни в одном случае комплексная подготовка и использование современных методов ВРТ при бесплодии, связанном с СПЯ, не привели к позитивным результатам – наступлению маточной беременности и завершению ее рождением живого доношенного ребенка. Изучение содержания металлопротеиназ в ФЖ и ее структуропостроения подтвердило, что после хронической ановуляции, свойственной СПЯ, происходящие в яичнике сложные эндокринно-обменные нарушения, гиперпластические процессы в эндометрии, а также системные изменения в организме снижают фертильность [24, 25]. Применяемые в клинической гинекологии методы обследования бесплодных женщин не позволяют выявить глубокие деструктивные изменения в яичниках. Определение в ФЖ, взятой в процессе ВРТ одновременно с забором яйце-

клеток, содержания ММП-1 и ТИМП-1 позволяет выявить остаточные явления перенесенных воспалительных заболеваний, развитие спаечных изменений. Высокий ТИМП-1 указывает на склерозирование ткани гонад, изменение эластичности сосудов, развитие эндотелиоза и, соответственно, снижение перфузии яичников. Изменение уровней металлопротеиназ находит отражение в структуропостроении ФЖ. Четвертый тип фации указывает на дезорганизацию обменных процессов, наличие в фации патологических маркеров (трехлучевые трещины в промежуточной зоне, гребешковые структуры) – на значительные нарушения микроциркуляции, а листовидные структуры в краевой зоне подтверждают предположение о склерозировании сосудистой стенки яичников (высокие уровни ТИМП-1 – 2694 нг/мл и выше), приводящем к уменьше-



нию фолликулярного запаса и, следовательно, резкому снижению фертильности.

**Заключение.** У пациенток с СПЯ старше 32 лет с длительностью бесплодия свыше 4 лет, имеющих в анамнезе гиперплазию эндометрия и оперативные вмешательства (тубэктомии по поводу гидросальпинкса), до-

стоверно увеличивается уровень ТИМП-1 (2694 нг/мл и выше) в фолликулярной жидкости и выявляются маркеры, указывающие на деструктивные изменения (склерозирование сосудов, ангиоспазм и эндотелиальная дисфункция), что снижает шансы на наступление беременности в программах ВРТ.

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

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Трубникова Л.И., Маринова О.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Маринова О.А.

Статистическая обработка данных: Маринова О.А.

Анализ и интерпретация данных: Маринова О.А.

Написание и редактирование текста: Трубникова Л.И., Маринова О.А.

### Литература

1. *Радзинский В.Е.* Синдром поликистозных яичников. В кн.: Очерки эндокринной гинекологии. 2-е изд. Москва: Редакция журнала StatusPraesens; 2023: 206–208.
2. Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации. 2021. URL: [http://disuria.ru/\\_ld/11/1129\\_kr21E28p2MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/11/1129_kr21E28p2MZ.pdf) (дата обращения: 24.06.2023).
3. *Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Аракелян А.С.* Хирургические аспекты лечения синдрома поликистозных яичников. Проблемы репродукции. 2020; 26 (5): 65–71. DOI: <https://doi.org/10.17116/rep20202605165>.
4. *Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н.* Синдром поликистозных яичников: патогенез и лечение бесплодия. В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. Москва: Медицинское информационное агентство; 2005: 413–426.
5. *Андреева Е.Н., Веснина А.Ф.* Особенности использования вспомогательных репродуктивных технологий при синдроме поликистозных яичников. Трудный пациент. 2005; 3 (9): 5–11.
6. *Даниелян Р.М., Гзгзян А.М.* Лечение бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников методами вспомогательных репродуктивных технологий. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66 (5): 37–45. DOI: 10.17816/JOWD66537-45.
7. *Перфилова В.Н., Музыка Е.А., Кустова М.В., Тихаева К.Ю.* Роль пролиферативных, про- и противовоспалительных факторов эндотелия в регуляции созревания ооцитов при лечении бесплодия. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 5–12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.154>.
8. *Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю.* Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2019; 2: 3–16. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040.
9. *Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С.* Исследование матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в опухолях и периферической крови онкологических больных. Лабораторная служба. 2013; 1: 25–38.
10. *Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Адамян Л.В., Терешкина И.В., Лактионов К.П.* Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы в клиническом течении рака яичников (обзор). Молекулярная медицина. 2013; 6: 11–20.
11. *Розова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А.* Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2011; XVIII (2): 86–89.
12. *Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М.* Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия (обзор литературы). Журнал акушерства и женских болезней. 2012; LXI (1): 113–125.

13. *Тепляков А.Т., Андриянова А.В., Пушникова Е.Ю., Сулова Т.Е., Никонова Е.С., Конаков С.Н., Родионова О.А., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В.* Тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ (ТИМП-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2014; 29 (2): 28–34.
14. *He T., Wang J., Wang X.L., Deng W.S., Sun P.* Association between the Matrix Metalloproteinase-9 rs3918242 Polymorphism and Ischemic Stroke Susceptibility: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26 (5): 1136–43. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.036.
15. *Lewinski A., Brona A., Lewandowski K.C., Jedrzejuk D., Bohdanowicz-Pawlak A., Skowronska-Jozwiak E., Bienkiewicz M., Milewicz A.* Effects of radioiodine administration on serum concentrations of matrix metalloproteinases, adiponectin and thrombospondin-1. *Thyroid Res.* 2013; 6 (1): 9.
16. *Bieniaś B., Sikora P.* Selected Metal Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases as Potential Biomarkers for Tubulointerstitial Fibrosis in Children with Unilateral Hydronephrosis. *Dis Markers.* 2020; 2020: 9520309. DOI: 10.1155/2020/9520309.
17. *Краевой С.А., Колтовой Н.А.* Диагностика по капле крови. Кристаллизация биожидкостей. Книга 1. Метод открытой капли (угловая дегидратация). Москва: МИС-РТ; 2013. 161.
18. *Шабалин В.Н., Шатохина С.Н.* Функциональная морфология неклоточных тканей человека. Москва: РАН; 2019. 360.
19. *Шатохина С.Н.* Функциональная морфология биологических жидкостей – новое направление в клинической лабораторной диагностике. *Альманах клинической медицины.* 2008; 18: 50–56.
20. *Шатохина С.Н., Шабалин В.Н.* Атлас структур неклоточных тканей человека в норме и патологии: в 3 томах. Т. 1: Морфологические структуры мочи. Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2011. 240.
21. *Шатохина С.Н., Шабалин В.Н.* Атлас структур неклоточных тканей человека в норме и патологии: в 3 томах. Т. 2: Морфологические структуры сыворотки крови. Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2013. 240.
22. *Захарова Г.Л., Шабалин В.В., Янов Ю.К., Тыркова Е.В., Клячко Л.Л., Шабалина О.Н.* Патент № 2005110264/15/03.30.2005; 2005.
23. *Маринова О.А., Трубникова Л.И., Албутова М.Л.* Прогностическое значение определения матричной металлопротеиназы-1 и ее тканевого ингибитора в фолликулярной жидкости у пациенток в программах экстракорпорального оплодотворения. *Гинекология.* 2021; 23 (6): 542–547.
24. Клинические рекомендации «Гиперплазия эндометрия». 2021. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1) (дата обращения: 24.06.2023).
25. *Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И.* Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика (обзор). *Проблемы репродукции.* 2018; 24 (5): 53–57.

*Поступила в редакцию 21.12.2023; принята 24.03.2024.*

#### Авторский коллектив

**Маринова Ольга Анатольевна** – старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: mari5604@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8881>.

**Трубникова Лариса Игнатьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kafaig@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0720-0369>.

#### Образец цитирования

*Маринова О.А., Трубникова Л.И.* Особенности морфологии фолликулярной жидкости, уровней матричной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора-1 у пациенток с поликистозными яичниками в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 2: 78–89. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-78-89.

## CHARACTERISTICS OF FOLLICULAR FLUID MORPHOLOGY AND LEVELS OF MATRIX METALLOPROTEINASE-1 AND ITS INHIBITOR-1 IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIES IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

O.A. Marinova, L.I. Trubnikova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Assisted reproductive technologies in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) is an effective way to realize reproductive function with a global pregnancy rate of 25–30 %.

The purpose of the study is to establish the correlation between the levels of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and its inhibitor-1 (TIMP-1) with follicular fluid morphology in PCOS patients undergoing assisted reproductive technology.

*Materials and Methods.* The authors examined 26 PCOS patients aged 24–40. All patients were diagnosed with primary and secondary infertility lasting from 1 to 10 years. A comparative analysis of patients was carried out depending on the presence (n=12) or absence (n=14) of concomitant pathology, a history of endometrial hyperplasia. Clinical, anamnestic, instrumental and laboratory methods were used for analysis. Concentrations of MMP-1 and TIMP-1 in follicular fluid was determined by quantitative solid-phase ELISA. Follicular fluid morphology was studied according to wedge-shaped dehydration method. Statistica 10.0 was used for statistical data processing.

*Results.* TIMP-1 level in PCOS patients was  $2550 \pm 57.8$  ng/ml, in PCOS patients with endometrial hyperplasia –  $2694.4 \pm 87.8$  ng/ml ( $p < 0.01$ ). At the same time, the average MMP-1 level was low –  $1.5 \pm 0.1$  ng/ml. In PCOS patients, the 3<sup>rd</sup> (reactive) type of facies and markers indicating impaired blood supply were detected in the follicular fluid. In PCOS patients with endometrial hyperplasia, the 4<sup>th</sup> (chaotic) type of facies and markers indicating impaired elasticity, vascular sclerosis, and vasospasm was observed. It was found that the higher the TIMP-1 level, the more markers indicating destructive changes in the vessels of ovarian tissue ( $r=0.7$ ) and the lower the chances of getting pregnant in assisted reproductive technology programs.

*Conclusions.* In PCOS patients over 32 years of age, infertility duration of more than 4 years, having endometrial hyperplasia and surgical interventions in the past medical history (tubectomies for sactohydrosalpinx), TIMP-1 level significantly ( $p < 0.05$ ) increases ( $\geq 2694$  ng/ml) in the follicular fluid. Moreover, markers indicating destructive changes (vascular sclerosis, vasospasm and endothelial dysfunction) are identified. Thus, the chances of getting pregnant in assisted reproductive technology programs become lower.

**Key words:** infertility, polycystic ovary syndrome, assisted reproductive technologies, matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), wedge-shaped dehydration, facies.

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

### Author contributions

Research concept and design: Trubnikova L.I., Marinova O.A.

Literature search, participation in research, data processing: Marinova O.A.

Statistical data processing: Marinova O.A.

Data analysis and interpretation: Marinova O.A.

Text writing and editing: Trubnikova L.I., Marinova O.A.

### References

1. Radzinskiy V.E. Sindrom polikistoznykh yaichnikov [Polycystic ovary syndrome]. V kn.: *Ocherki endokrinnoy ginekologii* [Essays on endocrine gynecology]. 2-e izd. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraensis; 2023: 206–208 (in Russian).
2. *Sindrom polikistoznykh yaichnikov. Klinicheskie rekomendatsii* [Polycystic ovary syndrome. Clinical guidelines]. 2021. Available at: [http://disuria.ru/\\_ld/11/1129\\_kr21E28p2MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/11/1129_kr21E28p2MZ.pdf) (accessed: June 24, 2023) (in Russian).

3. Andreeva E.N., Sheremet'eva E.V., Arakelyan A.S. Khirurgicheskie aspekty lecheniya sindroma polikistoznykh yaichnikov [Surgical aspects of treating polycystic ovary syndrome]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2020; 26 (5): 65–71. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20202605165> (in Russian).
4. Kulakov V.I., Leonov B.V., Kuz'michev L.N. Sindrom polikistoznykh yaichnikov: patogenez i lechenie besplodiya [Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and infertility treatment]. V kn.: *Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiya. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii* [Treatment of female and male infertility. Assisted reproductive technologies]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2005: 413–426 (in Russian).
5. Andreeva E.N., Vesnina A.F. Osobennosti ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy pri sindrome polikistoznykh yaichnikov [Characteristics of assisted reproductive technologies in polycystic ovary syndrome]. *Trudnyy patsient*. 2005; 3 (9): 5–11 (in Russian).
6. Danielyan R.M., Gzgzyan A.M. Lechenie besplodiya u zhenshchin s sindromom polikistoznykh yaichnikov metodami vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy [Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome using assisted reproductive technologies]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2017; 66 (5): 37–45. DOI: 10.17816/JOWD66537-45 (in Russian).
7. Perfilova V.N., Muzyko E.A., Kustova M.V., Tikhayeva K.Yu. Rol' proliferativnykh, pro- i protivovospalitel'nykh faktorov endoteliya v regulyatsii sozrevaniya ootsitov pri lechenii besplodiya [The role of proliferative, pro- and anti-inflammatory endothelial factors in the regulation of oocyte maturation in the treatment of infertility]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2023; 8: 5–12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.154> (in Russian).
8. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matriksnyye metalloproteinazy i ikh inhibitory [Matrix metalloproteinases and their inhibitors]. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019; 2: 3–16. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040 (in Russian).
9. Kushlinskiy N.E., Gershteyn E.S. Issledovanie matriksnykh metalloproteinaz i ikh tkanevykh inhibitorov v opukholyakh i perifericheskoy krovi onkologicheskikh bol'nykh [Study of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in tumors and peripheral blood of cancer patients]. *Laboratornaya sluzhba*. 2013; 1: 25–38 (in Russian).
10. Gershteyn E.S., Kushlinskiy D.N., Adamyan L.V., Tereshkina I.V., Laktionov K.P. Matriksnyye metalloproteinazy i ikh tkanevykh inhibitory v klinicheskom techenii raka yaichnikov (obzor) [Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the clinical course of ovarian cancer (review)]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2013; 6: 11–20 (in Russian).
11. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matriksnyye metalloproteinazy, ikh rol' v fiziologicheskikh i patologicheskikh protsessakh (obzor) [Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011; KhVIII (2): 86–89 (in Russian).
12. Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matriksnyye metalloproteinazy i inhibitory: klassifikatsiya, mekhanizm deystviya (obzor literatury) [Matrix metalloproteinases and inhibitors: Classification, mechanism of action (literature review)]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2012; LXI (1): 113–125 (in Russian).
13. Teplyakov A.T., Andriyanova A.V., Pushnikova E.Yu., Suslova T.E., Nikonova E.S., Konakov S.N., Rodionova O.A., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V. Tkanevoy inhibitor matriksnykh metalloproteinaz (TIMP-1) kak nezavisimyy marker ishemicheskogo remodelirovaniya miokarda pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) as an independent marker of ischemic myocardial remodeling in chronic heart failure]. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny*. 2014; 29 (2): 28–34 (in Russian).
14. He T., Wang J., Wang X.L., Deng W.S., Sun P. Association between the Matrix Metalloproteinase-9 rs3918242 Polymorphism and Ischemic Stroke Susceptibility: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26 (5): 1136–43. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.036.
15. Lewinski A., Brona A., Lewandowski K.C., Jedrzejuk D., Bohdanowicz-Pawlak A., Skowronska-Jozwiak E., Bienkiewicz M., Milewicz A. Effects of radioiodine administration on serum concentrations of matrix metalloproteinases, adiponectin and thrombospondin-1. *Thyroid Res*. 2013; 6 (1): 9.
16. Bienias B., Sikora P. Selected Metal Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases as Potential Biomarkers for Tubulointerstitial Fibrosis in Children with Unilateral Hydronephrosis. *Dis Markers*. 2020; 2020: 9520309. DOI: 10.1155/2020/9520309.

17. Kraevoy S.A., Koltovoy N.A. *Diagnostika po kaple krovi. Kristallizatsiya biozhidkostey. Kniga 1. Metod otkrytoy kapli (uglovaya dehidratsiya)* [A drop of blood diagnostics. Crystallization of biofluids. Book 1. Open drop method (angular dehydration)]. Moscow: MIS-RT; 2013. 161 (in Russian).
18. Shabalin V.N., Shatokhina S.N. *Funktional'naya morfologiya nekletochnykh tkaney cheloveka* [Functional morphology of human noncellular tissues]. Moscow: RAN; 2019. 360 (in Russian).
19. Shatokhina S.N. Funktsional'naya morfologiya biologicheskikh zhidkostey – novoe napravlenie v klinicheskoy laboratornoy diagnostike [Functional morphology of biological fluids as a new direction in clinical laboratory diagnostics]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2008; 18: 50–56 (in Russian).
20. Shatokhina S.N., Shabalin V.N. *Atlas struktur nekletochnykh tkaney cheloveka v norme i patologii: v 3 tomakh* [Atlas of structures of non-cellular human tissues in normal and pathological conditions: in 3 volumes]. T. 1: Morfologicheskie struktury mocha [Morphological structures of urine]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2011. 240 (in Russian).
21. Shatokhina S.N., Shabalin V.N. *Atlas struktur nekletochnykh tkaney cheloveka v norme i patologii: v 3 tomakh* [Atlas of structures of non-cellular human tissues in normal and pathological conditions: in 3 volumes]. T. 2: Morfologicheskie struktury syvorotki krovi [Morphological structures of blood serum]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2013. 240 (in Russian).
22. Zakharova G.L., Shabalin V.V., Yanov Yu.K., Tyrkova E.V., Klyachko L.L., Shabalina O.N. *Patent № 2005110264/15/03.30.2005* [Patent No. 2005110264/15/03.30.2005]; 2005 (in Russian).
23. Marinova O.A., Trubnikova L.I., Albutova M.L. Prognosticheskoe znachenie opredeleniya matriksnoy metalloproteinazy-1 i ee tkanevogo ingibitora v follikulyarnoy zhidkosti u patsientok v programmakh ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya [Prognostic value of determination of matrix metalloproteinase-1 and its tissue inhibitor in follicular fluid in patients in in vitro fertilization programs]. *Ginekologiya*. 2021; 23 (6): 542–547 (in Russian).
24. *Klinicheskie rekomendatsii «Giperplaziya endometriya»* [Endometrial hyperplasia: Clinical guidelines]. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1) (accessed: July 24, 2023) (in Russian).
25. Chistyakova G.N., Grishkina A.A., Remizova I.I. Giperplaziya endometriya: klassifikatsiya, osobennosti patogeneza, diagnostika (obzor) [Endometrial hyperplasia: Classification, pathogenesis, and diagnosis (review)]. *Problemy reproduksii*. 2018; 24 (5): 53–57 (in Russian).

*Received December 21, 2023; accepted March 24, 2024.*

### Information about the authors

**Marinova Ol'ga Anatol'evna**, Senior Lecturer, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [mari5604@mail.ru](mailto:mari5604@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8881>.

**Trubnikova Larisa Ignat'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [kafaig@mail.ru](mailto:kafaig@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0720-0369>.

### For citation

Marinova O.A., Trubnikova L.I. Osobennosti morfologii follikulyarnoy zhidkosti, urovney matriksnoy metalloproteinazy-1 i ee ingibitora-1 u patsientok s polikistoznymi yaichnikami v programmakh vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologiy [Characteristics of follicular fluid morphology and levels of matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor-1 in patients with polycystic ovaries in assisted reproductive technology]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 2: 78–89. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-78-89 (in Russian).

УДК 616.351-007.44

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-90-107

## ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ГРЫЖИ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

А.С. Ивачев, А.Н. Митрошин, Е.М. Боярченко, Н.А. Ивачева

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

*Любое оперативное вмешательство на органах брюшной полости, в т.ч. кесарево сечение, сопровождается определенным количеством послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, особенно у лиц с сопутствующими заболеваниями. Наиболее часто гнойные осложнения встречаются в зоне лапаротомии в виде нагноения операционной раны, некротического фасциита, флегмоны и абсцесса вентральной стенки.*

*Существуют различные мнения относительно некоторых предикторов развития гнойных осложнений. Наиболее часто упоминаются лейкоцитарная формула крови, С-реактивный белок, прокальцитонин, ферритин и бактериологическое исследование посева из цервикального канала. Опасными для исхода лечения являются послеоперационный перитонит и сепсис, распространенность которых в последнее время не имеет тенденции к снижению.*

*Обсуждаются вопросы эффективности санации брюшной полости во время кесарева сечения и методы дренирования брюшной полости. В этой связи становится актуальным вопрос профилактических мероприятий, призванных сократить количество и тяжесть гнойно-воспалительных осложнений. В первую очередь это касается интраоперационной антибиотикопрофилактики, которая должна проводиться с учетом факторов риска и индивидуальной чувствительности микроорганизмов генитального тракта к антимикробным препаратам и методика которой не имеет единого решения у акушеров. Также неоднозначно мнение по вопросу выбора оперативного доступа с целью снижения количества послеоперационных вентральных грыж. Каждая из лапаротомий – продольная или поперечная – имеет определенные преимущества и недостатки. До сих пор выбор пластики послеоперационной вентральной грыжи, особенно в гипогастрии, определяется многими факторами, учитывать которые необходимо в полном объеме. Перечень вопросов диктует необходимость дальнейшего поиска оптимальных мероприятий, направленных на уменьшение негативных последствий при абдоминальном родоразрешении.*

*Поиск информации проведен в русскоязычных и иностранных ресурсах: Cyberleninka, e-LIBRARY, disserCat, ResearchGate, Jstor, PubMed, "Google Академия".*

**Ключевые слова:** кесарево сечение, перитонит, сепсис, свищи, нагноение раны, санация, антибиотикопрофилактика.

**Введение.** По данным Т.И. Костенко и А.Е. Мирошникова, в 2019 г. частота кесарева сечения (КС) в РФ составила 27,9 % от всех проводимых родоразрешений [1]. Несмотря на то что операция абдоминального родоразрешения стала рутинной и частота ее выполнения непрерывно возрастает, КС продолжает относиться к сложным хирургическим операциям с высоким риском послеоперационных осложнений [2]. Осложнения кесарева сечения, как и любой другой операции, подразделяются на интраоперационные (повреждения соседних органов, кровотечения, тромбоэмбо-

лические осложнения, интраоперационное инфицирование и т.д.) и послеоперационные [3]. Поэтому при выборе метода родоразрешения необходимо тщательно оценивать риски как для женщины, так и для ребенка [4].

**Гнойно-септические осложнения.** Увеличение числа КС закономерно приводит к риску увеличения частоты гнойно-септических осложнений [5]. Послеродовые гнойно-септические заболевания являются одной из актуальных проблем современного акушерства вследствие их высокой распространенности и отсутствия тенденции к ее снижению [6].

По данным Всемирной организации здравоохранения, от гнойно-септических осложнений КС в послеоперационном периоде в мире ежегодно умирает около 150 тыс. родильниц [6–8].

В РФ частота гнойно-воспалительных раневых осложнений после КС колеблется от 0,94–1,01 % до 43 % [2, 9]. По данным И.И. Куценко и соавт., различного рода инфекции после кесарева сечения встречаются у 2,5 % родильниц и проявляются в виде расхождения шва на коже срединной или поперечной лапаротомии (0,59 %), эндометрита (1,46 %), перитонита различной степени выраженности (0,16 %), тромбоза глубоких или поверхностных вен нижних конечностей (0,04 %), сепсиса (0,25 %) [10].

Некоторые авторы утверждают, что при абдоминальном родоразрешении количество послеродовых инфекций в пять раз выше, чем при вагинальных родах [11–14]. Увеличение частоты КС приводит к увеличению количества и тяжести хирургических послеоперационных осложнений. По данным современных клинических исследований, частота гнойно-воспалительных осложнений при проведении КС вместо физиологических родов возрастает от 8 % до 50 %, что приводит к необходимости пересмотра тактики введения оперативного вмешательства [15, 16].

Отечественные и зарубежные авторы отмечают, что риск развития гнойно-септических осложнений после КС превышает таковой после родов через естественные родовые пути примерно в 20 раз. Более того, повышение частоты использования оперативного родоразрешения на 1 % сопровождается увеличением частоты развития гнойно-септических осложнений в 2 раза, а материнской смертности – в 4 раза [17, 18].

Общеизвестно, что раневой гнойно-воспалительный процесс на передней брюшной стенке в послеоперационном периоде, в частности после КС, требует немедленного купирования. В противном случае может произойти генерализация процесса на вентральной стенке, проникновение инфекции в брюшную полость и забрюшинное пространство с

последующим развитием перитонита и забрюшинной флегмоны [19, 20].

Причины развития раневых гнойно-воспалительных осложнений могут быть различными. Значимую роль играет общая заболеваемость пациенток. Анализ показал, что в РФ наиболее часто выявляются следующие сопутствующие соматические заболевания: сахарный диабет – 7,21 %; заболевания щитовидной железы с гипофункцией – 9,29 %, а в эндемических районах – до 20 %; гипертония до беременности – 5,84 %; анемия во время беременности – 36 %. При оценке факторов риска развития инфекционных послеоперационных осложнений необходимо учитывать акушерский анамнез: инфекцию мочеполовой системы – 16,9 %, преэклампсию средней степени тяжести – 1,81 %, эклампсию во время беременности – 0,02 % [2, 21].

К дополнительным факторам, способствующим формированию гнойно-воспалительных раневых осложнений, относят подкожную гематому, хориоамнионит, употребление табака во время беременности, длину разреза более 16,6 см [22], прием кортикостероидов [23], многоплодную беременность [24], экстренное кесарево сечение в родах [25], толщину подкожной клетчатки более 3 см, длительный безводный период (повышенный риск за каждый дополнительный час) [26], индекс массы тела более 30 или 35 кг/м<sup>2</sup>, длительный второй период родов (по сравнению с первым) [27], отсутствие антибиотикопрофилактики [28], длительность операции не менее 38 мин [29], гипертоническую болезнь/преэклампсию [30], преждевременные роды [31], преждевременное вскрытие плодного пузыря [32], гестационный диабет [33], рубец на матке после КС [34].

Наиболее часто встречающимися раневыми осложнениями являются гематомы, серомы, расхождение и/или нагноение послеоперационной раны.

Причинами гематомы могут быть неэффективность первичного гемостаза во время операции или коагулопатия на фоне проведения антикоагулянтной терапии. Производящими факторами гематомы могут быть силь-



ный кашель или высокая артериальная гипертензия сразу после операции. Гематома или серома раны наблюдаются у 2–5 % женщин после КС, могут вызывать расхождение раны и выступать в качестве очага развития раневой инфекции. Расхождение/несостоятельность послеоперационной раны наблюдается в 2–7 % случаев после КС [35, 36]. Раневая инфекция обычно развивается через 4–7 дней после КС и проявляется типичными признаками воспаления (отек, гиперемия, болезненность, гнойные выделения из раны). При раннем развитии раневой инфекции, в течение 48 ч, чаще всего возбудителями являются гемолитические стрептококки группы А или В, реже обнаруживаются патогены *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis* [37].

Другим проявлением воспалительных раневых осложнений является образование лигатурных свищей, которые могут формироваться в различные сроки: от 2 мес. до 35 лет; в половине наблюдений причиной развития осложнений стал лигатурно-шовный материал. Необходимо проводить дифференциальную диагностику между истинными лигатурными свищами вентральной стенки и послеоперационными свищами органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Одной из редких причин образования лигатурных свищей рубцовой ткани является эндометриоз (3,3 %) [38].

Некротизирующий фасциит – редкая, но серьезная инфекция, развивающаяся при распространении процесса на подкожно-жировую клетчатку и фасцию и характеризующаяся быстрым и прогрессирующим некрозом этих тканей. Данное осложнение сопровождается сильной болью в зоне воспаления, при пальпации выявляется крепитация и плотный инфильтрат, визуально определяется буллезное поражение, некроз или экхимоз кожи, при лабораторном исследовании – повышенный уровень креатинфосфокиназы сыворотки крови. При отсутствии своевременного лечения осложнение быстро прогрессирует и приводит к летальному исходу. Во время компьютерной

или магнитно-резонансной томографии отмечается отек вдоль фасциальной ткани. Во время операции выявляется отечная фасция тускло-серого цвета с участками некроза, а также некроз кожи с легким расслоением вдоль фасции или наличие газа в мягких тканях. Смертность может достигать 22 %, что указывает на важность своевременного выявления и лечения этого осложнения [39, 40].

Послеродовой эндометрит, диагностирующийся у 2–16 % женщин, возникает в результате полимикробной инфекции децидуального слоя, характеризуется лихорадкой  $\geq 38,0$  °С, болезненностью и гнойными выделениями из матки. Более высокий риск развития эндометрита возникает при проведении операционного родоразрешения по сравнению с вагинальными родами [40, 41].

Для предупреждения развития гнойных осложнений в послеоперационном периоде предлагают, помимо совершенствования оперативной техники и повышения иммунных защитных сил организма, антибиотикопрофилактику [42–44]. Интраоперационная антибиотикопрофилактика должна проводиться с учетом факторов риска и индивидуальной чувствительности микроорганизмов генитального тракта к антимикробным препаратам. При несоблюдении этого принципа количество неспецифических воспалительных осложнений в послеродовом периоде достигало 16,2 % [16, 45].

Введение цефалоспоринов первого поколения является основой антибиотикопрофилактики послеоперационных осложнений после КС. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что использование цефалоспоринов первого поколения по сравнению с проведением послеоперационной антибактериальной терапии снижает риски развития раневых инфекций [46]. Кроме того, была установлена более низкая частота развития раневых инфекций при введении цефалоспоринов первого поколения до начала разреза кожи по сравнению с их введением после пережатия пуповины [47]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании также были показаны более низкие пока-



затели развития как раневой инфекции, так и эндометрита при проведении антибиотико-профилактики до выполнения разреза, а не после пережата пуповины [31]. Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) для женщин с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> или весом более 100 кг рекомендует внутривенную инфузию цефазолина в дозе 2 г. Использование более высоких доз рассматривалось у женщин с ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>, но ретроспективное исследование женщин с морбидным ожирением не выявило различий в частоте развития раневых инфекций в зависимости от дозы цефазолина 2 и 3 г [48].

Несмотря на длительные попытки оптимально определить форму и длительность проведения антибиотико-профилактики до сих пор ведутся активные споры, касающиеся предупреждения воспалительных раневых осложнений. Основными вопросами дискуссии являются период назначения, доза и вид антибиотика, форма введения в организм, частота повторения. По мнению некоторых авторов, антибиотико-профилактику желателно проводить однократно (за 30–60 мин до начала операции), максимум двукратно, так как однократное введение антибиотика равносильно курсу пятидневной антибактериальной терапии. При этом авторы не гарантируют 100 % предотвращения инфекции [14, 42, 49, 50].

Одновременно с этим существует другое мнение, заключающееся в том, что антибиотико-профилактика должна продолжаться 3–5 дней с учетом инфекционного риска [51]. Результаты исследований зарубежных авторов показали, что явного преимущества однократного введения препарата над многократным нет ни в клинических проявлениях, ни в лабораторных показателях [52, 53].

Не выработано единого мнения в вопросах выбора антибактериальных средств. Некоторые считают, что препаратом выбора в качестве профилактического антибиотика необходимо рекомендовать цефалоспорины I поколения (цефазолин) или аминопенициллины (ампициллин), так как большинство возбудителей эндометрита как основного источника интраоперационной инфекции входят в спектр их действия [54].

Проведено исследование влияния различных способов обработки кожи на частоту раневых осложнений. Обработку кожи спиртовым раствором хлоргексидина сравнивали с обработкой раствором йода и обнаружили, что в первой группе количество инфицирования ран было меньше [55]. Другое исследование не подтвердило эту разницу – количество осложнений при использовании раствора йода и хлоргексидина было одинаковым [56].

Изучался вопрос влияния санации брюшной полости при КС на количество воспалительных раневых осложнений. Промывание проводили физиологическим раствором в количестве 2–4 л. В рандомизированных контролируемых исследованиях внутрибрюшная ирригация не уменьшала риск раневой инфекции. Доказательная база не подтверждает необходимость рутинного использования внутрибрюшного орошения [57–59].

**Лабораторная диагностика гнойно-воспалительных осложнений после КС.** По данным Д.В. Стариковой, риск присоединения инфекции в послеоперационном периоде увеличивается одновременно с увеличением многих показателей крови [2].

Одним из распространенных лабораторных показателей развития гнойно-воспалительных осложнений является существенный сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево. Кроме этого, большое внимание уделяется содержанию С-реактивного белка, прокальцитонина и ферритина [2]. Исследования А.Т. Егоровой и соавт. указывают, что увеличение С-реактивного белка в течение первых 8 ч после КС коррелирует с гипертермией тела пациентки и является маркером присоединения экзогенной инфекции [60].

По некоторым данным, наиболее значимым предиктором послеоперационной инфекции может служить уровень прокальцитонина в сыворотке крови. Так, Д.Р. Меджидова установила, что концентрация прокальцитонина менее 0,5 нг/мл позволяет исключить родильниц после КС из группы высокого риска развития сепсиса. При увеличении содержания прокальцитонина более 0,5 нг/мл необходимо исследование бактериологических посевов из лапаротомной раны для своевременного пре-

дупреждения и выявления инфицированности и начала антибактериальной терапии [61].

По мнению А.Е. Агарева и соавт., одним из важных лабораторных показателей генерализации инфекции является ферритин как представитель острофазовых реактантов, дающих оценку тяжести и прогноза заболевания. При различных бактериальных инфекциях повышение ферритина достоверно коррелирует с повышением уровня С-реактивного белка и прокальцитонина. Поэтому исследование этого неспецифического белка в динамике позволяет предупредить генерализацию инфекционного осложнения [62].

С целью прогноза развития раневых и генерализованных гнойно-воспалительных процессов необходимо проводить бактериологическое исследование посева из цервикального канала сразу после КС. При росте микроорганизмов на питательной среде менее 10<sup>4</sup> КОЕ/мл противовоспалительные мероприятия не проводятся. Если показатель бактериального исследования превысил 10<sup>4</sup> КОЕ/мл, то необходимо определение чувствительности к антибиотикам с последующей антибактериальной профилактикой. Допускается концентрация условно-патогенных микроорганизмов в пределах 10<sup>2</sup>–10<sup>4</sup> КОЕ/мл. При выявлении в посевах грибов рода *Candida* антибактериальную профилактику необходимо начинать при концентрации свыше 10<sup>3</sup> КОЕ/мл [63–65]. По данным Д.В. Стариковой, при развитии раневой инфекции в 71,8 % наблюдений выявлена условно-патогенная инфекция, в 22,5 % случаев обнаружена *Escherichia coli*, в 16,9 % – *Staphylococcus saprophiticus* [2].

**Сепсис.** Одним из грозных и фатальных осложнений абдоминального родоразрешения считается сепсис (0,84 %) с высокой летальностью [19, 20]. В РФ количество случаев генерализованного гнойного процесса в послеоперационном периоде, проявляющегося сепсисом, различно. В последние годы в РФ частота сепсиса после КС варьировалась от 0,12 % до 1,31 % и на протяжении 10 лет в среднем составляла 0,93–0,97 %. Однако в 2019 г. отмечалось увеличение количества случаев сепсиса у данной категории женщин. В сравнении с предыдущими годами частота его разви-

тия возросла в три раза, и регистрация случаев по данному осложнению составила 2,96 % [2]. В странах третьего мира частота сепсиса остается высокой и составляет 16,8 %, что связывается с высоким процентом ВИЧ-инфицирования среди женщин, а также частыми родами и многократными влагалищными исследованиями [66].

У больных с послеродовым сепсисом при посевах гемокультуры выявляли кишечную палочку (46,15 %), *Enterococcus faecalis* (17,95 %) и синегнойную палочку (12,83 %) [45, 67].

Течение сепсиса и септического шока после КС сопровождается меньшей летальностью, чем у других категорий пациентов (в акушерстве – до 28 %, у небеременных женщин – 20–50 %). Это объясняется более молодым возрастом, менее отягощенным преморбидным фоном, расположением первичного очага инфекции в полости таза, который считается более доступной зоной для диагностических исследований и хирургического вмешательства, а также чувствительностью микрофлоры к антибактериальным препаратам широкого спектра действия [6].

В настоящее время трудно найти обобщенные данные, касающиеся антибиотико-профилактики сепсиса. В частности, нет значимых различий между пероральным и внутривенным введением препаратов. Также не было выявлено закономерности между количеством проведенных в стационаре дней и вероятностью развития сепсиса [44].

**Перитонит.** Наиболее частым и тяжело поддающимся контролю осложнением после КС считается перитонит, причиной которого в большинстве случаев является несостоятельность швов на матке [6–8, 68–71]. Частота послеоперационного перитонита после КС может составлять от 0,1 % до 1,5 %, смертность от него колеблется от 15 % до 40 % [5, 19, 20].

В патогенезе акушерского перитонита после КС выделяют три пути инфицирования брюшины: интраоперационное инфицирование содержимым полости матки – 30 % случаев, инфицирование на фоне развившегося послеоперационного пареза кишечника, когда микрофлора кишки проникает в брюшную полость через кишечную стенку, – 15 %, вслед-

ствии несостоятельности шва на матке на фоне эндометрита – 55 % [15].

В настоящее время уделяется большое внимание тактике ведения женщин с акушерским перитонитом. Лечение включает антибиотикотерапию, предпочтение отдается органосохраняющим операциям, направленным на иссечение проблемных участков, выскабливание, метропластику, дренирование и озонотерапию. Согласно современным представлениям, развитие перитонита после операции КС не является обязательным показанием к удалению органа, что сохраняет шанс на повторную беременность [72].

**Операционный рубец.** Достаточно распространенной разновидностью осложнений КС является эндометриоз послеоперационного рубца (0,3–3,5 %), при этом частота рубцового эндометриоза после гистеротомии составляет 1,08–2 %, тогда как после КС – 0,03–0,4 % [73]. Поэтому эндометриоз передней брюшной стенки, являясь очень редким заболеванием, всегда должен входить в состав диагностического поиска при наличии объемных образований мягких тканей в области послеоперационного рубца и циклического болевого синдрома в их проекции у женщин, имевших в анамнезе оперативное вмешательство на органах половой системы, особенно сопровождавшееся вскрытием полости матки. Современная тактика ведения таких пациенток включает хирургическое вмешательство в объеме максимально полного удаления патологических очагов и обязательную послеоперационную противорегенеративную гормональную терапию, блокирующую циклические процессы в женском организме [74].

**Послеоперационные грыжи.** Еще одним из поздних осложнений после КС является развитие послеоперационной вентральной грыжи. Было установлено, что вентральные грыжи, требующие хирургического вмешательства, образуются через 1,36 года после абдоминального родоразрешения. Сложность данной проблемы заключается еще и в том, что приведенные осложнения диагностируются значительно позднее этого срока [61]. С хирургической точки зрения частота развития послеоперационной вентральной грыжи

может зависеть от двух основных факторов: выполнение КС через срединный или нижепоперечный доступ, а также срочное или плановое показание к КС. При наблюдении за пациентками в течение 10 лет частота обнаружения послеоперационной вентральной грыжи составила 5,6 %. Существуют различные мнения относительно зависимости частоты образования послеоперационной вентральной грыжи от способа лапаротомии (срединная или поперечная). По данным одних источников, установлена корреляция развития грыж со способом проведения КС методами нижнесрединного доступа – 63 % или поперечного разреза над лоном – 37 % [61]. Другие авторы не обнаружили зависимость от типа лапаротомии или срочности выполнения хирургического вмешательства. В этой связи авторы считают необходимым дальнейшее изучение данного вопроса [75].

В большинстве стран рекомендуется выполнять КС через поперечный доступ в целях профилактики развития послеоперационных вентральных грыж. Имеются указания на значительные преимущества проведения поперечной лапаротомии, что объясняется меньшей инвалидностью, обусловленной длительно незаживающей раной и развитием послеоперационной грыжи. Длительность выполнения поперечной лапаротомии превышает длительность срединной, но это не оказывает негативного последствия на исход родоразрешения. Несмотря на мнения многих авторов, в международных рекомендациях отсутствует единое мнение по этому поводу [76].

Существует множество предложений по профилактике послеоперационной вентральной грыжи после КС, однако вероятность её возникновения остается неопределенной [75].

**Свищи.** Во время КС в среднем в 2–12 % наблюдений травмируются органы мочевой системы. Пузырно-генитальные свищи травматического генеза чаще возникают после оперативных вмешательств, произведенных по поводу тяжелой акушерской патологии, и являются скорее следствием экстремальной ситуации и необходимости срочно извлечь плод, чем нетипичной и технически сложной операции [77].

Длительное истечение мочи через цервикальный канал также может привести к хроническому эндометриту, нарушению менструального цикла, бесплодию.

Диагностика пузырно-маточного свища сопряжена со значительными трудностями, что обусловлено необходимостью не только определения топографоанатомических особенностей свищевого хода, всех его затеков, но и установления характера гнойного процесса в малом тазу, глубины и обширности деструкции ткани, тяжести интоксикации, степени нарушения функции паренхиматозных органов, в первую очередь печени и почек, состояния мочевого пузыря и матки [77, 78].

Маточно-кожный свищ – чрезвычайно редкое заболевание, характеризующееся аномальным сообщением между передней стенкой матки и брюшной стенкой. Причины его образования включают многократные кесаревы сечения, неполную гистерографию, выкидыши, ревизию полости матки, задержку плацентарного материала после родов, использование дренажей, послеоперационные инфекции или травмы. Хотя развитие маточно-кожного свища является чрезвычайно редким осложнением, следует рассмотреть его, если после КС сохраняются признаки и симптомы воспаления кожи и/или инфекции [78].

Маточно-кишечные свищи – наиболее редкое и тяжелое послеоперационное осложнение, которое чаще описывается при иных нозологиях. Послеоперационная летальность при хирургическом лечении кишечных свищей составляет 11,7–26,2 % [79].

Диагностика кишечных свищей после КС представляет определенные затруднения. При изолированном физикальном исследовании кишечного свища передней брюшной стенки ошибка в диагностике может достигать 49 %, применение различных дополнительных методов исследования снижает диагностические ошибки до 31 %. При морфологическом исследовании операционного материала установить окончательный диагноз возможно в 44 %

случаев. Поэтому только комплексное обследование, заключающееся в выполнении общего анализа крови и мочи, обзорной рентгенографии органов брюшной полости и грудной клетки, ультразвукового исследования органов брюшной полости, забрюшинного пространства и вентральной стенки, а также фиброгастроскопии и фистулографии, позволяет с большой долей вероятности установить характер послеоперационного кишечного свища [38].

Одним из косвенных ультразвуковых симптомов кишечного свища являются раздутые, наполненные и спавшиеся петли кишечника дистальнее места препятствия. Новый ультразвуковой метод, PUGSI, основанный на введении небольшого количества стерильного физиологического раствора под УЗ-контролем в область лапароскопического входа, позволяет определить глубину и распространенность свищевого хода [80, 81]. На поздних стадиях заболевания при ультразвуковом исследовании отмечается вялая перистальтика кишечника, неравномерное распределение газа в нем и свободная жидкость в брюшной полости [82].

Наиболее информативным методом верификации диагноза является контрастная энтерография с барием и ультразвуковым исследованием брюшной полости с направленным изучением проблемных зон живота [81].

**Заключение.** Таким образом, абдоминальное родоразрешение может сопровождаться развитием различных гнойно-воспалительных осложнений как в брюшной полости, так и на передней брюшной стенке. Вопросы антибактериальной профилактики этих осложнений, в частности выбора антибактериального препарата, сроков и способов введения, остаются нерешенными до настоящего времени. Профилактические мероприятия по предупреждению послеоперационных вентральных грыж не всегда достигают желаемого результата. Поэтому проблема КС требует дальнейшего изучения.

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

**Вклад авторов**

Литературный поиск: Ивачев А.С., Митрошин А.Н., Боярченко Е.М., Ивачева Н.А.

Написание и редактирование текста: Ивачев А.С., Митрошин А.Н., Боярченко Е.М., Ивачева Н.А.

**Литература**

1. *Костенко Т.И., Мирошников А.Е.* Пути снижения частоты операции кесарева сечения по классификации М. Робсона. Сохранение здоровья матери и ребенка – приоритетные направления: материалы 22-й Поволжской научно-практической конференции. Волгоград; 2020.
2. *Старикова Д.В., Богачева Н.В., Макарова И.А.* Проблема риска развития инфекции хирургической акушерской раны после кесарева сечения у женщин Кировской области. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67 (6): 374–379. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-374-379>.
3. *Захарова С.А.* Структура показаний к операции кесарева сечения на современном этапе. StudArctic forum. 2018; 1 (9): 8.
4. *Wingert A., Hartling L., Sebastianski M., Johnson C., Featherstone R., Vandermeer B., Wilson R.D.* Clinical interventions that influence vaginal birth after cesarean delivery rates: Systematic Review & Meta-Analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19 (1): 529. DOI: 10.1186/s12884-019-2689-5.
5. *Аракелян Б.В., Прохорович Т.И., Либова Т.А., Романова Л.А., Безручко Л.Ф., Яковлев А.В., Куц Е.Е.* Послеродовый сепсис. Гнойно-септические осложнения (диагностика, лечение). Global Reproduction. 2021; S1: 1–11.
6. *Апресян С.В., Димитрова В.И., Слюсарева О.А.* Диагностика и лечение послеродовых гнойно-септических заболеваний. Доктор.Ру. 2018; 6 (150): 17–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-17-24.
7. *Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И.* Профилактика септических осложнений в акушерстве: рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации и Всемирной организации здравоохранения. 2015 г. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16 (3): 79–84.
8. Материнская смертность: информационный бюллетень. Ноябрь 2016. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/ru/> (дата обращения: 15.07.2023).
9. *Ивашова О.Н., Лебедева О.П., Пахомов С.П.* Антимикробные пептиды в патогенезе инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; 5: 73–81.
10. *Куценко И.И., Боровиков И.О., Магай А.С., Булгакова В.П., Боровикова О.И.* Разработка модели прогнозирования риска гнойно-воспалительных осложнений пуэрперия после операции кесарева сечения: ретроспективное когортное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2023; 30 (1): 26–36. DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-26-36>.
11. *Коробков Н.А.* Структура внутрибольничных инфекционно-воспалительных осложнений после абдоминального родоразрешения. Вестник Авиценны. 2018; 20 (1): 20–25. DOI: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-1-20-25>.
12. *Жилинкова Н.Г.* Современные представления о пуэрперальных инфекциях в связи с антибактериальной резистентностью и завершением эры антибиотиков. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (3): 70–75. DOI: <https://doi.org/10.24411/2303-96982019-13010>.
13. *Галустян М.В., Куценко И.И., Боровиков И.О.* Особенности абдоминального родоразрешения в родовспомогательных учреждениях III уровня. Кубанский научный медицинский вестник. 2020; 27 (2): 49–58. DOI: <https://doi.org/10.25207/16086228-2020-27-2-49-58>.
14. *Shi M., Chen L., Ma X., Wu B.* The risk factors and nursing countermeasures of sepsis after cesarean section: a retrospective analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2022; 22 (1): 696. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-02204982-83>.
15. *Глухов Е.Ю.* Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и организации медицинской помощи при тяжелых инфекционно-воспалительных и геморрагических осложнениях позднего послеродового периода: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск; 2017. 43.
16. *Потапова М.В.* Оптимизация интра- и послеоперационной антибиотикопрофилактики у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2018. 24.
17. *Щукина Н.А., Буянова С.Н., Чечнева М.А.* Причины формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения, роль дисплазии соединительной ткани. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 18 (5): 4–11.

18. Самчук П.М., Ищенко А.И., Розалиева Ю.Ю. Органосохраняющие технологии при гнойных воспалительных осложнениях кесарева сечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19 (2): 96–103.
19. Септические осложнения в акушерстве: клинические рекомендации (протокол лечения). Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
20. Мухлынина И.А., Тен А.Р., Якушев А.М. Инфекционные осложнения кесарева сечения. Междисциплинарные исследования: опыт прошлого, возможности настоящего, стратегии будущего. 2021; 4: 29–35.
21. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в РФ. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
22. De Vivo A., Mancuso A., Giacobbe A., Priolo A.V., De Domingo R., Savasta L.M. Wound length and corticosteroid administration as risk factors for surgical-site complications following cesarean section. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010; 89 (3): 355–359.
23. Wloch C., Wilson J., Lamagni T., Harrington A., Charlett A., Sheridan E. Risk factors for surgical site infection following caesarean section in England: results from a multicentre cohort study. BJOG. 2012; 119 (11): 1324–1333.
24. Smaill F.M., Grivell R.M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; 10: CD007482.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 120: use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. Obstet Gynecol. 2011; 117 (6): 1472–1483.
26. Ahmadzia H.K., Patel E.M., Joshi D., Liao C., Witter F., Heine R.P., Coleman J.S. Obstetric surgical site infections: 2 grams compared with 3 grams of Cefazolin in morbidly obese women. Obstet Gynecol. 2015; 126 (4): 708–715.
27. Opøien H.K., Valbø A., Grinde-Andersen A., Walberg M. Post-cesarean surgical site infections according to CDC standards: rates and risk factors. A prospective cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007; 86 (9): 1097–1102.
28. Schneid-Kofman N., Sheiner E., Levy A., Holcberg G. Risk factors for wound infection following cesarean deliveries. Int J Gynaecol Obstet. 2005; 90: 10–15.
29. Tuuli M.G., Liu L., Longman R.E., Odido A.O., Macones G.A., Cahill A.G. Infectious morbidity is higher after second-stage compared with first-stage cesareans. Am J Obstet Gynecol. 2014; 211 (4): 410.e1–6.
30. Takoudes T.C., Weitzen S., Slocum J., Malee M. Risk of cesarean wound complications in diabetic gestations. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191 (3): 958–963.
31. Olsen M.A., Butler A.M., Willers D.M., Willers M., Gross G.A., Fraser V.J. Comparison of costs of surgical site infection and endometritis after cesarean delivery using claims and medical record data. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31: 872–875.
32. Sullivan S.A., Smith T., Chang E., Hulseley T., Vandorsten J.P., Soper D. Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized, controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2007; 196: 455.e1–5.
33. Thigpen B.D., Hood W.A., Chauhan S., Bufkin L., Bofill J., Magann E. Timing of prophylactic antibiotic administration in the uninfected laboring gravida: a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 2005; 192: 1864–1871.
34. Owens S.M., Brozanski B.S., Meyn L.A., Wiesenfeld H.C. Antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery before skin incision. Obstet Gynecol. 2009; 114 (3): 573–579.
35. Wechter M.E., Pearlman M.D., Hartmann K.E. Reclosure of the disrupted laparotomy wound: a systematic review. Obstet Gynecol. 2005; 106: 376–383.
36. Mackeen A.D., Khalifeh A., Fleisher J., Vogell A., Han C., Sendekci J., Pettker C., Leiby B.E., Baxter J.K., Sfakianaki A., Berghella V. Suture compared with staple skin closure after cesarean delivery: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2014; 123 (6): 1169–1175.
37. Blumenfeld Y.J., El-Sayed Y.Y., Lyell D.J., Nelson L.M., Butwick A.J. Risk factors for prolonged postpartum length of stay following cesarean delivery. Am J Perinatol. 2015; 32 (9): 825–832.
38. Хромова В.Н. «Нелигатурные» причины поздних постгоспитальных хронических рецидивирующих гнойных осложнений области оперативного доступа у больных, оперированных на органах брюшной полости и забрюшинного пространства. Современные проблемы науки и образования. 2012; 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5650> (дата обращения: 15.07.2023).

39. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F., Dellinger E.P., Goldstein E.J.C., Gorbach S.L., Hirschmann J.V., Kaplan S.L., Montoya J. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (2): 147–159.
40. Kawakita T., Landy H.J. Surgical site infections after cesarean delivery: epidemiology, prevention and treatment. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology* volume. 2017; 3 (12): 1–9.
41. Haas D.M., Pazouki F., Smith R.R., Fry A.M., Podzielinski I., Al-Darei S.M., Golichowski A.M. Vaginal cleansing before cesarean delivery to reduce postoperative infectious morbidity: a randomized, controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010; 202 (3): 1–6.
42. Балушкина А.А., Шифман Е.М., Ушкалова Е.А., Тютюнник В.Л. Современные представления о периперационной антибиотикопрофилактике при абдоминальном родоразрешении. *Фарматека*. 2011; 6: 18–23.
43. Petrikovsky B., Ruggiero R., Medvedeva P., Kozlov I. Cesarean Section in 21 st Century. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015; 14 (1): 78–82.
44. Nabhan A.F., Allam N.E., Hamed AbdelAziz Salama M. Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016; 6: CD011876. DOI: 10.1002/14651858.CD011876.pub2.
45. Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л., Потапова М.В., Слюсарева Е.Д., Геворкян П.С., Кадетов А.В., Терехина Л.А. Анализ факторов риска развития гнойно-септических осложнений после абдоминального родоразрешения. *Медицинский вестник Юга России*. 2013; 2: 98–101. DOI: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2013-2-98-101>.
46. Tita A.T., Hauth J.C., Grimes A., Owen J., Stamm A.M., Andrews W.W. Decreasing incidence of postcesarean endometritis with extended-spectrum antibiotic prophylaxis. *Obstet Gynecol*. 2008; 111 (1): 51–56.
47. Echebiri N.C., McDoom M.M., Aalto M.M., Fauntleroy J., Nagappan N., Barnabei V.M. Prophylactic use of negative pressure wound therapy after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2015; 125 (2): 299–307.
48. Viney R., Isaacs C., Chelmow D. Intraabdominal irrigation at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012; 120: 708.
49. Чечнева М.А., Тутченко Ю.П., Реброва Т.В., Бирюкова Н.В., Матвеев М.О. Новые подходы к ранней диагностике послеродового эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20 (1): 68–72. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20202001168>.
50. Knight M., Chiocchia V., Partlett C., Rivero-Arias O., Hua X., Hinshaw K., Tuffnell D., Linsell L., Juszcak E.; ANODE collaborative group. Prophylactic antibiotics in the prevention of infection after operative vaginal delivery (ANODE): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 393 (10189): 2395–2403. DOI: [https://doi.org/10.1016/S01406736\(19\)30773-1](https://doi.org/10.1016/S01406736(19)30773-1).
51. Чурганова А.А., Буданов П.В., Бахтияров К.Р., Мусаева З.М. Современная профилактика гнойно-септических осложнений операции кесарева сечения. Эффективная фармакотерапия. 2015; 36: 16–19.
52. Pinto-Lopes R., Sousa-Pinto B., Azevedo L.F. Single dose versus multiple dose of antibiotic prophylaxis in caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017; 124 (4): 595–605. DOI: 10.1111/1471-0528.14373.
53. Phyllips Diana. Infection prophylaxis compliance poor in Cesarean deliveries. *Medscape Medical News*. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/828046/> (дата обращения: 15.07.2023).
54. Gyte G.M.L., Dou L., Vazquez J.C. Comparing different types of antibiotics given routinely to women at caesarean section to prevent infections. URL: [http://www.cochrane.org/CD008726/PREG\\_comparing-different-types-of-antibiotics-given-routinely-to-women-at-caesarean-section-to-prevent-infections/](http://www.cochrane.org/CD008726/PREG_comparing-different-types-of-antibiotics-given-routinely-to-women-at-caesarean-section-to-prevent-infections/) (дата обращения: 15.07.2023).
55. Tuuli M.G., Liu J., Stout M.J., Martin S., Cahill G., Odibo A.O., Colditz G.A., Macones G.A. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2016; 374 (7): 647–655.
56. Walsh C.A., Walsh S.R. Extraabdominal vs intraabdominal uterine repair at cesarean delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200 (6): 625.e1–8.
57. Ubbink D.T., Westerbos S.J., Evans D., Land L., Vermeulen H. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 3: CD001898.
58. Doherty G.M., eds. Postoperative complications. *Diagnosis & Treatment: surgery*. 13th edition. New York: McGraw-Hill; 2010.

59. Swift S.H., Zimmerman M.B., Hardy-Fairbanks A.J. Effect of singleuse negative pressure wound therapy on Postcesarean infections and wound complications for high-risk patients. *J Reprod Med.* 2015; 60 (5–6): 211–218.
60. Егорова А.Т., Глебова Т.К., Маусеенко Д.А., Шапошникова Е.В. Гнойно-воспалительные осложнения в акушерской практике (по материалам краевой клинической больницы г. Красноярск). *Сибирское медицинское обозрение.* 2015; 4: 94.
61. Меджидова Д.Р., Маршалов Д.В., Петренко А.П., Шифман Е.М. Периоперационные и отдаленные осложнения при кесаревом сечении: систематический обзор. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2020; 1: 78–84.
62. Агарев А.Е., Здольник Т.Д., Коваленко М.С., Зотов В.В. Прогнозирование развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у рожениц. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2017; 25 (4): 565–574.
63. Плотко Е.Э., Ворошилина Е.С., Хаяутин Л.В., Абакумова Е.И., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. Репродуктивное поведение женщины и состояние биоценоза влагалища. *Уральский медицинский журнал.* 2013; 10 (64): 150–154.
64. Шпицына Е.В., Мартикайнен З.М., Воробьева Н.Е., Ермошкина М.С., Степанова О.С., Донников А.Е. Применение теста Фемофлор для оценки микробиоценоза влагалища. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016; 3: 38–44.
65. Болдырева М.Н., Липова Е.В., Алексеев Л.П., Витвицкая Ю.Г., Гуськова И.А. Характеристика биоты урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЦР в режиме реального времени. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019; 8 (6): 36–42.
66. Muhumuza I., Lavingia A.Z., Tayebwa B. Post Caesarean Wound sepsis and associated factors among patients attending a rural regional referral hospital in Western Uganda: A cross-sectional study. *Research Square.* 2020: 1–34.
67. Meiniang Shi, Lanlan Chen, Xiaoyun Ma, Biyu Wu. The risk factors and nursing countermeasures of sepsis after cesarean section: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022; 22 (1): 696. DOI: 10.1186/s12884-022-04982-8.
68. Митичкин А.Е., Доброхотова Ю.Э., Иванников Н.Ю., Димитрова В.И., Слюсарева О.А., Хлынова С.А., Любешкина В.А., Таалайбекова А.Т. Профилактика гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде у рожениц высокого риска. *Медицинский совет.* 2020; 3: 164–169. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-164-169>.
69. Axelsson D., Brynhildsen J., Blomberg M. Postpartum infection in relation to maternal characteristics, obstetric interventions and complications. *J. Perinat. Med.* 2018; 46 (3): 271–278. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm2016-0389>. PMID: 28672754.
70. Faure K., Desein R., Vanderstichele S., Subtil D. Endométrites du postpartum. RPC infections génitales hautes CNGOF et SPILF. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2019; 47 (5): 442–450. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.03.013>.
71. Igwemadu G.T., Eleje G.U., Eno E.E., Akunaeziri U.A., Afolabi F.A., Alao A.I., Ochima O. Single-dose versus multiple-dose antibiotics prophylaxis for preventing caesarean section postpartum infections: A randomized controlled trial. *Womens Health (Lond).* 2022; 18: 17455057221101071. DOI: <https://doi.org/10.1177/17455057221101071>.
72. Тусункалиев Ак.Б., Дарибай Ж.Ж., Садуов М.А., Досимбетова М.Б., Рахметуллина Г.С. Метропластика при акушерском перитоните, возникшем на фоне несостоятельности швов матки. *Новости грузинской медицины.* 2016; 12: 26–31.
73. Tangri M.K., Lele P., Bal H., Tewari R., Majhi D. Scar endometriosis: a series of 3 cases. *Med J Armed Forces India.* 2016; 72 (Suppl. 1): S185–188. DOI: 10.1016/j.mjafi.2016.07.002.
74. Баклыгина Е.А., Пчелинцев В.В., Приступа Е.М., Маркин А.В. Эндометриоз послеоперационного рубца передней брюшной стенки. *Гинекология.* 2023; 25 (1): 112–115. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201877.
75. Cecilie B., Dennis Zetner, Jacob Rosenberg. Incisional hernia after cesarean section: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2020; 244: 128–133. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030121151930524X> (дата обращения: 15.07.2023).



76. *Maaløe N., Aabakke A.J.M., Secher N.J.* Midline versus transverse incision for cesarean delivery in low-income countries. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2014; 125 (1). DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.09.030. PMID: 24486123.
77. *Буянова С.Н., Юдина Н.С., Барто П.А.* Редкие осложнения кесарева сечения. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018; 3: 83–88.
78. *Etrusco A., Fabio M., Cuccinella G., de Tommasani O., Guastella E., Buzzaccarini G.* Utero-cutaneous fistula after caesarean section delivery: diagnosis and management of a rare complication. *Prz Venopauzalny.* 2022; 21 (3): 214–217.
79. *Базаев А.В.* О классификации кишечных свищей. *Избранные страницы истории и актуальные вопросы современной хирургии: сборник научных трудов.* 2013; 8 (3): 39–40.
80. *Azzam A.Z., Yousef S.M.* Periumbilical ultrasonically guided saline infusion technique (PUGSI): A step for safer laparoscopy on highrisk patients for adhesions. *Middle East Fertility Soc J.* 2013; 18: 182–186. DOI: 10.1016/j.mefs.2013.03.003.
81. *Андреев А.А., Остроушко А.П., Кирьянова Д.В., Сотникова Е.С., Бритиков В.Н.* Спаечная болезнь брюшной полости. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2017; 10 (4): 321–326.
82. *Лазаренко В.А., Липатов В.А., Сотников А.С., Ефременков А.М., Булаткин А.А., Лазаренко С.В.* Современная семиотика острой спаечной кишечной непроходимости. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2012; 5 (2): 292–296.

*Поступила в редакцию 08.12.2023; принята 21.12.2023.*

#### Авторский коллектив

**Ивачев Александр Семенович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры «Хирургия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; e-mail: Kniper2007@eandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1939-7514>.

**Митрошин Александр Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Хирургия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; e-mail: medsekr@pnzgu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7694-1865>.

**Боярченко Евгения Михайловна** – студентка 5-го курса, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; e-mail: boyarchenko.01@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-2489-2100>.

**Ивачева Наталья Андреевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры «Хирургия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; e-mail: profnataly@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8688-5660>.

#### Образец цитирования

*Ивачев А.С., Митрошин А.Н., Боярченко Е.М., Ивачева Н.А.* Гнойно-воспалительные осложнения и послеоперационные грыжи после кесарева сечения. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 2: 90–107. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-90-107.

## PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS AND POSTOPERATIVE HERNIAS AFTER CESAREAN SECTION

**A.S. Ivachev, A.N. Mitroshin, E.M. Boyarchenko, N.A. Ivacheva**

Penza State University, Penza, Russia

*Any surgical intervention on the abdominal cavity, including caesarean section, is accompanied by several postoperative purulent-inflammatory complications, especially in patients with concomitant diseases. The most common purulent complications occur in the laparotomy area. They are suppuration of surgical wounds, necrotizing fasciitis, phlegmon and abdominal abscess.*

There are different opinions on the predictors of purulent complications. The most frequently mentioned are leukocyte count, C-reactive protein, procalcitonin, ferritin, and endocervical culture. Unfortunately, peritonitis and sepsis rates have not reduced recently. Still, these complications negatively affect treatment outcome.

The paper discusses the effectiveness of drainage and lavage of the abdominal cavity during cesarean section. In this regard, preventive measures reducing the number and severity of purulent-inflammatory complications becomes relevant. First of all, this concerns intraoperative antibiotic prophylaxis, which should be carried out taking into account risk factors and the individual sensitivity of genital tract microorganisms to antimicrobial drugs. Obstetricians do not have a particular pattern to follow this technique. There is also ambiguous opinion on choosing an operative approach to reduce the number of postoperative ventral hernias. Both longitudinal and transverse laparotomies have certain advantages and disadvantages. Until now, the choice of postoperative ventral hernia repair, especially in the hypogastrium, is determined by many factors, which should be taken into account. These problems reveal the need for optimal measures aimed at reducing negative consequences of cesarean delivery.

Articles from Cyberleninka, e-Library, disserCat, ResearchGate, JSTOR, PubMed, and Google Scholar were analyzed for the study.

**Key words:** caesarean section, peritonitis, sepsis, fistulas, wound suppuration, lavage, antibiotic prophylaxis.

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

#### Author contributions

Literature search: Ivachev A.S., Mitroshin A.N., Boyarchenko E.M., Ivacheva N.A.

Text writing and editing: Ivachev A.S., Mitroshin A.N., Boyarchenko E.M., Ivacheva N.A.

#### References

1. Kostenko T.I., Miroshnikov A.E. Puti snizheniya chastoty operatsii kesareva secheniya po klassifikatsii M. Robsona [Ways to reduce cesarean section frequency according to Robson classification]. *Sokhranenie zdorov'ya materi i rebenka – prioritetye napravleniya: materialy 22-y Povolzhskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Preserving maternal and child health – priority areas: Proceedings of the 22<sup>nd</sup> Volga region science-to-practice conference]. Volgograd; 2020 (in Russian).
2. Starikova D.V., Bogacheva N.V., Makarova I.A. Problema riska razvitiya infektsii khirurgicheskoy akusherskoy rany posle kesareva secheniya u zhenshchin Kirovskoy oblasti [The problem of the risk of development of infection of surgical obstetric wound after cesarean section in women of the Kirov region]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2022; 67 (6): 374–379. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-374-379> (in Russian).
3. Zakharova S.A. Struktura pokazaniy k operatsii kesareva secheniya na sovremennom etape [The current structure of indications for cesarean section]. *StudArctic forum*. 2018; 1 (9): 8 (in Russian).
4. Wingert A., Hartling L., Sebastianski M., Johnson C., Featherstone R., Vandermeer B., Wilson R.D. Clinical interventions that influence vaginal birth after cesarean delivery rates: Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19 (1): 529. DOI: 10.1186/s12884-019-2689-5.
5. Arakelyan B.V., Prokhorovich T.I., Libova T.A., Romanova L.A., Bezruchko L.F., Yakovlev A.V., Kuts E.E. Poslerodovyy sepsis. Gnoyno-septicheskie oslozhneniya (diagnostika, lechenie). *Global Reproduction*. 2021; S1: 1–11 (in Russian).
6. Apresyan S.V., Dimitrova V.I., Slyusareva O.A. Diagnostika i lechenie poslerodovyykh gnoyno-septicheskikh zabolevaniy [Diagnosis and treatment of postpartum purulent-septic diseases]. *Doktor.Ru*. 2018; 6 (150): 17–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-17-24 (in Russian).
7. Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I. Profilaktika septicheskikh oslozhneniy v akusherstve: rekomendatsii Ministerstva zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii i Vsemirnoy organizatsii zdavookhraneniya. 2015 g [Prevention of septic complications in obstetrics: Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation and the World Health Organization. 2015]. *Rossiyskiy vestnik akusheraginekologa*. 2016; 16 (3): 79–84 (in Russian).
8. *Materinskaya smertnost': informatsionnyy byulleten'*. Noyabr' 2016 [Maternal mortality: News-bulletin. November 2016]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/ru/> (accessed: July 15, 2023) (in Russian).

9. Ivashova O.N., Lebedeva O.P., Pakhomov S.P. Antimikrobnye peptidy v patogeneze infektsionnykh oslozhneniy v akusherstve i ginekologii [Antimicrobial peptides in the pathogenesis of infectious complications in obstetrics and gynecology]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2014; 5: 73–81 (in Russian).
10. Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Magay A.S., Bulgakova V.P., Borovikova O.I. Razrabotka modeli prognozirovaniya riska gnoyno-vospalitel'nykh oslozhneniy puerperiya posle operatsii kesareva secheniya: retrospektivnoe kogortnoe issledovanie [Model for predicting risk of postpartum purulent-inflammatory complications after cesarean section: Cohort retrospective study]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2023; 30 (1): 26–36. DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-26-36> (in Russian).
11. Korobkov N.A. Struktura vnutribol'nichnykh infektsionno-vospalitel'nykh oslozhneniy posle abdominal'nogo rodorazresheniya [Structure of nosocomial infectious and inflammatory complications after abdominal delivery]. *Vestnik Avitsenny*. 2018; 20 (1): 20–25. DOI: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-1-20-25> (in Russian).
12. Zhilinkova N.G. Sovremennye predstavleniya o puerperal'nykh infektsiyakh v svyazi s antibakterial'noy rezistentnost'yu i zaversheniem ery antibiotikov [Modern ideas about puerperal infections due to antibacterial resistance and the end of the antibiotic era]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019; 7 (3): 70–75. DOI: <https://doi.org/10.24411/2303-96982019-13010> (in Russian).
13. Galustyan M.V., Kutsenko I.I., Borovikov I.O. Osobennosti abdominal'nogo rodorazresheniya v rodovspomogatel'nykh uchrezhdeniyakh III urovnya [Features of abdominal delivery in obstetric institutions of level 3]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2020; 27 (2): 49–58. DOI: <https://doi.org/10.25207/16086228-2020-27-2-49-58> (in Russian).
14. Shi M., Chen L., Ma X., Wu B. The risk factors and nursing countermeasures of sepsis after cesarean section: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22 (1): 696. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-02204982-83>.
15. Glukhov E.Yu. *Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i organizatsii meditsinskoj pomoshchi pri tyazhelykh infektsionno-vospalitel'nykh i gemorragicheskikh oslozhneniyakh pozdnego poslerodovogo perioda* [Modern aspects of diagnosis, treatment, prevention and medical care for severe infectious-inflammatory and hemorrhagic complications of the late postpartum period]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Chelyabinsk; 2017. 43 (in Russian).
16. Potapova M.V. *Optimizatsiya intra- i posleoperatsionnoy antibiotikoprofilaktiki u zhenshchin s rubtsom na matke posle kesareva secheniya* [Optimization of intra- and postoperative antibiotic prophylaxis in women with a uterine scar after cesarean section]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Rostov-na-Donu; 2018. 24 (in Russian).
17. Shchukina N.A., Buyanova S.N., Chechneva M.A. Prichiny formirovaniya nesostoyatel'nogo rubtsa na matke posle kesareva secheniya, rol' displazii soedinitel'noy tkani [Causes of a postcesarean incompetent uterine scar: A role of connective tissue dysplasia]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2018; 18 (5): 4–11 (in Russian).
18. Samchuk P.M., Ishchenko A.I., Rozalieva Yu.Yu. Organosokhranyayushchie tekhnologii pri gnoynykh vospalitel'nykh oslozhneniyakh kesareva secheniya [Organ-sparing surgery for suppurative inflammatory complications of cesarean section]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2020; 19 (2): 96–103 (in Russian).
19. *Septicheskie oslozhneniya v akusherstve: klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)* [Septic complications in obstetrics: Clinical recommendations (treatment protocol)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian).
20. Mukhlynina I.A., Ten A.R., Yakushev A.M. Infektsionnye oslozhneniya kesareva secheniya [Infectious complications of cesarean section]. *Mezhdistsiplinarnye issledovaniya: opyt proshlogo, vozmozhnosti nastoyashchego, strategii budushchego*. 2021; 4: 29–35 (in Russian).
21. *Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatelnost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v RF* [Main indicators of maternal and child health, child welfare and obstetric services in the Russian Federation]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021 (in Russian).
22. De Vivo A., Mancuso A., Giacobbe A., Priolo A.V., De Domingo R., Savasta L.M. Wound length and corticosteroid administration as risk factors for surgical-site complications following cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010; 89 (3): 355–359.

23. Wloch C., Wilson J., Lamagni T., Harrington A., Charlett A., Sheridan E. Risk factors for surgical site infection following caesarean section in England: results from a multicentre cohort study. *BJOG*. 2012; 119 (11): 1324–1333.
24. Smaill F.M., Grivell R.M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 10: CD007482.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 120: use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Obstet Gynecol*. 2011; 117 (6): 1472–1483.
26. Ahmadzia H.K., Patel E.M., Joshi D., Liao C., Witter F., Heine R.P., Coleman J.S. Obstetric surgical site infections: 2 grams compared with 3 grams of Cefazolin in morbidly obese women. *Obstet Gynecol*. 2015; 126 (4): 708–715.
27. Opøien H.K., Valbø A., Grinde-Andersen A., Walberg M. Post-caesarean surgical site infections according to CDC standards: rates and risk factors. A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86 (9): 1097–1102.
28. Schneid-Kofman N., Sheiner E., Levy A., Holeberg G. Risk factors for wound infection following cesarean deliveries. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005; 90: 10–15.
29. Tuuli M.G., Liu L., Longman R.E., Odido A.O., Macones G.A., Cahill A.G. Infectious morbidity is higher after second-stage compared with first-stage cesareans. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211 (4): 410.e1–6.
30. Takoudes T.C., Weitzen S., Slocum J., Malee M. Risk of cesarean wound complications in diabetic gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191 (3): 958–963.
31. Olsen M.A., Butler A.M., Willers D.M., Willers M., Gross G.A., Fraser V.J. Comparison of costs of surgical site infection and endometritis after cesarean delivery using claims and medical record data. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 872–875.
32. Sullivan S.A., Smith T., Chang E., Hulseley T., Vandorsten J.P., Soper D. Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196: 455.e1–5.
33. Thigpen B.D., Hood W.A., Chauhan S., Bufkin L., Bofill J., Magann E. Timing of prophylactic antibiotic administration in the uninfected laboring gravida: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 1864–1871.
34. Owens S.M., Brozanski B.S., Meyn L.A., Wiesenfeld H.C. Antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery before skin incision. *Obstet Gynecol*. 2009; 114 (3): 573–579.
35. Wechter M.E., Pearlman M.D., Hartmann K.E. Reclosure of the disrupted laparotomy wound: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2005; 106: 376–383.
36. Mackeen A.D., Khalifeh A., Fleisher J., Vogell A., Han C., Sendecki J., Pettker C., Leiby B.E., Baxter J.K., Sfakianaki A., Berghella V. Suture compared with staple skin closure after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014; 123 (6): 1169–1175.
37. Blumenfeld Y.J., El-Sayed Y.Y., Lyell D.J., Nelson L.M., Butwick A.J. Risk factors for prolonged postpartum length of stay following cesarean delivery. *Am J Perinatol*. 2015; 32 (9): 825–832.
38. Khromova V.N. «Neligiturnye» prichiny pozdnykh postgospital'nykh khronicheskikh retsdiviruyushchikh gnoynykh oslozhneniy oblasti operativnogo dostupa u bol'nykh, operirovannykh na organakh bryushnoy polosti i zabryushinnogo prostranstva [Non-ligature causes of late post-hospital chronic recurrent purulent wound complications after operations on abdominal cavity and retroperitoneum]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 2. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5650> (accessed: July 15, 2023) (in Russian).
39. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F., Dellinger E.P., Goldstein E.J.C., Gorbach S.L., Hirschmann J.V., Kaplan S.L., Montoya J. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (2): 147–159.
40. Kawakita T., Landy H.J. Surgical site infections after cesarean delivery: epidemiology, prevention and treatment. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology volume*. 2017; 3 (12): 1–9.
41. Haas D.M., Pazouki F., Smith R.R., Fry A.M., Podzielinski I., Al-Darei S.M., Golichowski A.M. Vaginal cleansing before cesarean delivery to reduce postoperative infectious morbidity: a randomized, controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010; 202 (3): 1–6.

42. Balushkina A.A., Shifman E.M., Ushkalova E.A., Tyutyunnik V.L. Sovremennye predstavleniya o perioperatsionnoy antibiotikoprofilaktike pri abdominal'nom rodorazreshenii [Modern ideas on perioperative antibiotic prophylaxis during abdominal delivery]. *Farmateka*. 2011; 6: 18–23 (in Russian).
43. Petrikovsky B., Ruggiero R., Medvedeva P., Kozlov I. Cesarean Section in 21 st Century. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2015; 14 (1): 78–82.
44. Nabhan A.F., Allam N.E., Hamed AbdelAziz Salama M. Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 6: CD011876. DOI: 10.1002/14651858.CD011876.pub2.
45. Rymashevskiy A.N., Naboka Yu.L., Potapova M.V., Slyusareva E.D., Gevorkyan R.S., Kadetov A.V., Terekhina L.A. Analiz faktorov riska razvitiya gnoyno-septicheskikh oslozhneniy posle abdominal'nogo rodorazresheniya [Analysis of risk factors of purulent-septic complication development after abdominal delivery]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2013; 2: 98–101. DOI: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2013-2-98-101> (in Russian).
46. Tita A.T., Hauth J.C., Grimes A., Owen J., Stamm A.M., Andrews W.W. Decreasing incidence of postcesarean endometritis with extended-spectrum antibiotic prophylaxis. *Obstet Gynecol.* 2008; 111 (1): 51–56.
47. Echebiri N.C., McDoom M.M., Aalto M.M., Fauntleroy J., Nagappan N., Barnabei V.M. Prophylactic use of negative pressure wound therapy after cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2015; 125 (2): 299–307.
48. Viney R., Isaacs C., Chelmow D. Intraabdominal irrigation at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012; 120: 708.
49. Chechneva M.A., Titchenko Yu.P., Rebrova T.V., Biryukova N.V., Matveev M.O. Novye podkhody k ranney diagnostike poslerodovogo endometrita [New approaches to early diagnosis of postpartum endometritis]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2020; 20 (1): 68–72. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20202001168> (in Russian).
50. Knight M., Chiochia V., Partlett C., Rivero-Arias O., Hua X., Hinshaw K., Tuffnell D., Linsell L., Juszcak E.; ANODE collaborative group. Prophylactic antibiotics in the prevention of infection after operative vaginal delivery (ANODE): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 393 (10189): 2395–2403. DOI: [https://doi.org/10.1016/S01406736\(19\)30773-1](https://doi.org/10.1016/S01406736(19)30773-1).
51. Churganova A.A., Budanov P.V., Bakhtiyarov K.R., Musaeva Z.M. Sovremennaya profilaktika gnoyno-septicheskikh oslozhneniy operatsii kesareva secheniya [Modern prophylaxis of postcesarean purulent-septic complications]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015; 36: 16–19 (in Russian).
52. Pinto-Lopes R., Sousa-Pinto B., Azevedo L.F. Single dose versus multiple dose of antibiotic prophylaxis in caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017; 124 (4): 595–605. DOI: 10.1111/1471-0528.14373.
53. Phyllips Diana. Infection prophylaxis compliance poor in Cesarean deliveries. *Medscape Medical News*. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/828046/> (accessed: July 15, 2023).
54. Gyte G.M.L., Dou L., Vazquez J.C. Comparing different types of antibiotics given routinely to women at caesarean section to prevent infections. Available at: [http://www.cochrane.org/CD008726/PREG\\_comparing-different-types-of-antibiotics-given-routinely-to-women-at-caesarean-section-to-prevent-infections/](http://www.cochrane.org/CD008726/PREG_comparing-different-types-of-antibiotics-given-routinely-to-women-at-caesarean-section-to-prevent-infections/) (accessed: July 15, 2023).
55. Tuuli M.G., Liu J., Stout M.J., Martin S., Cahill G., Odibo A.O., Colditz G.A., Macones G.A. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2016; 374 (7): 647–655.
56. Walsh C.A., Walsh S.R. Extraabdominal vs intraabdominal uterine repair at cesarean delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200 (6): 625.e1–8.
57. Ubbink D.T., Westerbos S.J., Evans D., Land L., Vermeulen H. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 3: CD001898.
58. Doherty G.M., eds. *Postoperative complications. Diagnosis & Treatment: surgery*. 13th edition. New York: McGraw-Hill; 2010.
59. Swift S.H., Zimmerman M.B., Hardy-Fairbanks A.J. Effect of single use negative pressure wound therapy on Postcesarean infections and wound complications for high-risk patients. *J Reprod Med*. 2015; 60 (5–6): 211–218.
60. Egorova A.T., Glebova T.K., Maiseenko D.A., Shaposhnikova E.V. Gnoyno-vospalitel'nye oslozhneniya v akusherskoy praktike (po materialam kraevoy klinicheskoy bol'nitsy g. Krasnoyarska) [Purulent-inflammatory complications in obstetric practice according to the materials of the regional clinical hospital of Krasnoyarsk]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2015; 4: 94 (in Russian).

61. Medzhidova D.R., Marshalov D.V., Petrenko A.P., Shifman E.M. Perioperatsionnye i otdalennye oslozhneniya pri kesarevom sechenii: sistematscheskiy obzor [Perioperative and long-term caesarean complications: A systematic review]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2020; 1: 78–84 (in Russian).
62. Agarev A.E., Zdol'nik T.D., Kovalenko M.S., Zotov V.V. Prognozirovaniye razvitiya infektsiy, svyazannykh s okazaniem meditsinskoy pomoshchi, u rodil'nits [Prediction of healthcare-associated infections in postpartum women]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2017; 25 (4): 565–574 (in Russian).
63. Plotko E.E., Voroshilina E.S., Khayutin L.V., Abakumova E.I., Tumbinskaya L.V., Donnikov A.E. Reproktivnoye povedeniye zhenshchiny i sostoyaniye biotsenoza vlagalishcha [Reproductive behavior of women and vaginal biocenosis]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 10 (64): 150–154 (in Russian).
64. Shipitsyna E.V., Martikaynen Z.M., Vorob'eva N.E., Ermoshkina M.S., Stepanova O.S., Donnikov A.E. Primeneniye testa Femoflor dlya otsenki mikrobiotsenoza vlagalishcha [Investigation of vaginal microbiocenosis with Femoflor test]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2016; 3: 38–44 (in Russian).
65. Boldyreva M.N., Lipova E.V., Alekseev L.P., Vitvitskaya Yu.G., Gus'kova I.A. Kharakteristika bioty urogenital'nogo trakta u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta metodom PTsR v rezhime real'nogo vremeni [Characteristics of urogenital tract biota in women of reproductive age with real-time PCR]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2019; 8 (6): 36–42 (in Russian).
66. Muhumuza I., Lavingia A.Z., Tayebwa B. Post Caesarean Wound sepsis and associated factors among patients attending a rural regional referral hospital in Western Uganda: A cross-sectional study. *Research Square*. 2020: 1–34.
67. Meiniang Shi, Lanlan Chen, Xiaoyun Ma, Biyu Wu. The risk factors and nursing countermeasures of sepsis after cesarean section: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22 (1): 696. DOI: 10.1186/s12884-022-04982-8.
68. Mitichkin A.E., Dobrokhotova Yu.E., Ivannikov N.Yu., Dimitrova V.I., Slyusareva O.A., Khlynova S.A., Lyubeshkina V.A., Taalaybekova A.T. Profilaktika gnoyno-septicheskikh oslozhneniy v poslerodovom periode u rodil'nits vysokogo riska [Prophylaxis of purulent-septic diseases of postpartum period for high-risk puerperas]. *Meditsinskiy sovet*. 2020; 3: 164–169. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-164-169> (in Russian).
69. Axelsson D., Brynhildsen J., Blomberg M. Postpartum infection in relation to maternal characteristics, obstetric interventions and complications. *J. Perinat. Med*. 2018; 46 (3): 271–278. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm2016-0389>. PMID: 28672754.
70. Faure K., Desein R., Vanderstichele S., Subtil D. Endométrites du postpartum. RPC infections génitales hautes CNGOF et SPILF. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol*. 2019; 47 (5): 442–450. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.03.013>.
71. Igwemadu G.T., Eleje G.U., Eno E.E., Akunaeziri U.A., Afolabi F.A., Alao A.I., Ochima O. Single-dose versus multiple-dose antibiotics prophylaxis for preventing caesarean section postpartum infections: A randomized controlled trial. *Womens Health (Lond)*. 2022; 18: 17455057221101071. DOI: <https://doi.org/10.1177/17455057221101071>.
72. Tusupkaliev Ak.B., Daribay Zh.Zh., Saduov M.A., Dosimbetova M.B., Rakhmetullina G.S. Metroplastika pri akusherskom peritonite, vznikshem na fone nesostoyatel'nosti shvov matki [Metroplasty for obstetric peritonitis caused by incompetent uterine sutures]. *Novosti gruzinskoy meditsiny*. 2016; 12: 26–31 (in Russian).
73. Tangri M.K., Lele P., Bal H., Tewari R., Majhi D. Scar endometriosis: a series of 3 cases. *Med J Armed Forces India*. 2016; 72 (Suppl. 1): S185–188. DOI: 10.1016/j.mjafi.2016.07.002.
74. Baklygina E.A., Pchelintsev V.V., Pristupa E.M., Markin A.V. Endometrioz posleoperatsionnogo rubtsa peredney bryushnoy stenki [Endometriosis of the surgical scar of the anterior abdominal wall: Case report]. *Ginekologiya*. 2023; 25 (1): 112–115. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201877 (in Russian).
75. Cecilie B., Dennis Zetner, Jacob Rosenberg. Incisional hernia after cesarean section: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020; 244: 128–133. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030121151930524X> (accessed: July 15, 2023).
76. Maaløe N., Aabakke A.J.M., Secher N.J. Midline versus transverse incision for cesarean delivery in low-income countries. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2014; 125 (1). DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.09.030. PMID: 24486123.

77. Buyanova S.N., Yudina N.S., Barto R.A. Redkie oslozhneniya kesareva secheniya [Rare complications of cesarean section]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2018; 3: 83–88 (in Russian).
78. Etrusco A., Fabio M., Cuccinella G., de Tommasani O., Guastella E., Buzzaccarini G. Utero-cutaneous fistula after caesarean section delivery: diagnosis and management of a rare complication. *Prz Venopauzalny*. 2022; 21 (3): 214–217.
79. Bazaev A.V. O klassifikatsii kishhechnykh svishchey [On classification of intestinal fistulas]. *Izbrannye stranitsy istorii i aktual'nye voprosy sovremennoy khirurgii: sbornik nauchnykh trudov*. 2013; 8 (3): 39–40 (in Russian).
80. Azzam A.Z., Yousef S.M. Periumbilical ultrasonically guided saline infusion technique (PUGSI): A step for safer laparoscopy on highrisk patients for adhesions. *Middle East Fertility Soc J*. 2013; 18: 182–186. DOI: 10.1016/j.mefs.2013.03.003.
81. Andreev A.A., Ostroushko A.P., Kir'yanova D.V., Sotnikova E.S., Britikov V.N. Spaechnaya bolezn' bryushnoy polosti [Adhesive disease of the abdominal cavity]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2017; 10 (4): 321–326 (in Russian).
82. Lazarenko V.A., Lipatov V.A., Sotnikov A.S., Efremenkov A.M., Bulatkin A.A., Lazarenko S.V. Sovremennaya semiotika ostroy spaechnoy kishhechnoy neprokhodimosti [Modern semiotics of acute adhesive intestinal obstruction]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2012; 5 (2): 292–296 (in Russian).

*Received December 08, 2023; accepted December 21, 2023.*

#### Information about the authors

**Ivachev Aleksandr Semenovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Surgery, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Lermontov St., 3; e-mail: Kniper2007@eandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1939-7514>.

**Mitroshin Aleksandr Nikolaevich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Surgery, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Lermontov St., 3; e-mail: medsekr@pnzgu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7694-1865>.

**Boyarchenko Evgeniya Mikhaylovna**, Sstudent, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Lermontov St., 3; e-mail: boyarchenko.01@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-2489-2100>.

**Ivacheva Natal'ya Andreevna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Surgery, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Lermontov St., 3; e-mail: profnataly@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8688-5660>.

#### For citation

Ivachev A.S., Mitroshin A.N., Boyarchenko E.M., Ivacheva N.A. Gnoyno-vospalitel'nye oslozhneniya i posleoperatsionnye gryzhi posle kesareva secheniya [Purulent-inflammatory complications and postoperative hernias after cesarean section]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 2: 90–107. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-90-107 (in Russian).

УДК 616-006.441:616.15-037

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-108-118

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Л.Б. Куштова, Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина,  
Ю.Ю. Козель, В.В. Дмитриева, О.В. Козюк

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,  
г. Ростов-на-Дону, Россия

*Гетерогенность диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) является причиной неблагоприятного ответа на терапию у 40 % пациентов, поэтому поиск маркеров прогноза течения заболевания актуален.*

*Цель. Изучить содержание в сыворотке крови больных ДВКЛ некоторых факторов роста и их рецепторов для выявления прогностической значимости в течении заболевания.*

*Материалы и методы. У 32 мужчин и 31 женщины (средний возраст – 55,6 года) с ДВКЛ в сыворотке крови через 4 курса полихимиотерапии по схеме R-СНОР методом ИФА определяли уровень факторов роста VEGF-A, VEGF-C, EGF, TGFβ1, IGF-I, IGF-II и их растворимых рецепторов sVEGFR3, sEGFR, sTGFβR2. В качестве нормы принимали показатели здоровых доноров. Статистическую обработку результатов производили с использованием пакета STATISTICA 10.0.*

*Результаты. У всех больных до лечения в сыворотке крови уровень VEGF-A, IGF-I, IGF-II и TGFβ1 превышал показатели нормы в 2,1–4,3 раза, тогда как содержание растворимых рецепторов sEGFR и sTGFβR2 было ниже в 1,4 и 3 раза соответственно, а EGF/sEGFR и TGFβ1/sTGFβR2 – выше в 1,8 и 6,1 раза. Через 4 курса R-СНОР у пациентов с последующей ремиссией уровень VEGF-A и sEGFR нормализовался, по сравнению с показателями до лечения снизились IGF-I, IGF-II, EGF/sEGFR и TGFβ1/sTGFβR2 в 1,6, 1,8, 1,6 и 2,7 раза соответственно, повысился в 2,4 раза sTGFβR2. У больных с неблагоприятным исходом нормализации показателей не отмечалось.*

*Заключение. Применение малоинвазивного и эффективного метода определения содержания некоторых факторов роста и их рецепторов, в частности TGFβ1 и sTGFβR2, VEGF-A и EGF, sEGFR, у больных ДВКЛ может быть эффективным для прогнозирования течения заболевания.*

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, VEGF-A, VEGF-C, EGF, TGFβ1, IGF-I, IGF-II, sVEGFR3, sEGFR, sTGFβR2.

**Введение.** Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – составляет до 50 % всех случаев неходжкинской лимфомы и представляет собой гетерогенную группу заболеваний, имеющих общие звенья патогенеза, но при этом различные клинические и иммуногистохимические особенности, чувствительность к терапии и прогноз.

Несмотря на успех применения стандартных схем химиотерапии СНОР и R-СНОР, а также растущее число прецизионных методов лечения, гетерогенность ДВКЛ остается проблемой, о чем свидетельствуют рефрактер-

ность к терапии, а также рецидивы у 40 % больных [1].

Международный прогностический индекс IP1, разработанный более 20 лет назад, рассчитывается на основе клинических показателей (возраст, уровень лактатдегидрогеназы в крови, количество пораженных экстракранодальных очагов, стадия и общий соматический статус пациента по шкале ECOG). Баллы IP1 могут в определенной степени отражать ответ на лечение, рецидивы и выживаемость пациентов с ДВКЛ, но, поскольку они не учитывают факторы, характеризующие



биологические и молекулярные особенности злокачественной опухоли, прогноз может быть ошибочным [2].

Солидные и гематологические новообразования, включая ДВКЛ, распространяются посредством использования механизмов, позволяющих питать опухоль. В результате ряда ауто- и паракринных стимулов ангиогенез и иммуносупрессия выступают как одновременные процессы [3].

В определенных ситуациях ангиогенез необходим для роста, распространения и инфильтрации злокачественных клеток в тканях [4]. Сначала опухоли могут размножаться и выживать, используя доступные сосуды своего окружения, но по мере роста злокачественные клетки удаляются от питательных веществ и кислорода, становятся гипоксическими и создают новые сосуды для удовлетворения своих метаболических потребностей [5]. Формирование сосудов для диффузной В-крупноклеточной лимфомы при росте, прогрессировании и метастазировании также очень важно [6]. Некоторые наблюдения показывают, что неоангио- и лимфангиогенез при лимфомах может коррелировать с агрессивным течением заболевания, а также участвовать в развитии лекарственной резистентности у больных ДВКЛ [7, 8].

Значимость микроокружения в поддержании роста солидных опухолей уже давно не вызывает вопросов, в то время как при гематологических злокачественных новообразованиях внимание сосредоточено на более автономных фенотипических и функциональных характеристиках [1] и зачастую упускается из виду тот факт, что микроокружение ДВКЛ также оказывает прямое или, возможно, опосредованное влияние на патологический процесс [9].

Трансформированные клетки сами по себе не способны образовывать опухоли с метастатическим потенциалом; этот процесс требует благоприятного микроокружения, которое может иметь решающее значение для прогрессирования опухоли. Взаимная связь между злокачественными клетками и неопухолевыми клетками микроокружения приво-

дит к развитию высокой пролиферации и метастатической способности опухоли [10]. Известно, что клетки крови, в частности лимфоциты и тромбоциты, являются источниками многочисленных факторов роста и их рецепторов, включая эпидермальный фактор роста (EGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста  $\alpha$  и  $\beta$  (TGF $\alpha$  и TGF $\beta$ ), инсулиноподобные факторы (IGF-I и IGF-II), которые играют жизненно важную роль в пролиферации, инфильтрации и метастазировании опухоли [11, 12].

Таким образом, несмотря на то что иммуногистохимические исследования, цитогенетика и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) уже прочно вошли в диагностику гемопоэтических опухолей, гетерогенность ДВКЛ продолжает мешать окончательной реализации персонализированной терапии. Следовательно, поиск новых прогностических биомаркеров, которые обеспечат более точное определение прогноза ДВКЛ и помогут клиницисту вовремя выделить пациентов с плохим ответом на стандартную терапию, по-прежнему актуален.

**Цель исследования.** Изучить содержание в сыворотке крови больных ДВКЛ некоторых факторов роста и их рецепторов для выявления их прогностической значимости в течении заболевания.

**Материалы и методы.** Были обследованы 63 пациента с ДВКЛ, находившихся на лечении в отделении онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2016 по 2020 г. Все больные подписали добровольное информированное согласие на использование результатов исследования в научных целях.

Среди обследованных было 32 мужчины и 31 женщина, средний возраст которых составил 55,6 года (23–88 лет). В каждом случае диагноз ДВКЛ устанавливался на основании результатов гистологического и иммуногистохимического анализа биопсийного материала первичной опухоли. Проводили исследование 5 параметров, включенных в PI. Все пациенты получали стандартное лечение с применением схем R-СНОР.

В сыворотке крови больных до лечения и после 4 курсов (из 6–8 проводимых) полихимиотерапии методом ИФА определяли уровень факторов роста VEGF-A, VEGF-C, EGF, TGF $\beta$ 1, IGF-I, IGF-II и их растворимых рецепторов sVEGFR3, sEGFR, sTGF $\beta$ R2. Также уровень вышеперечисленных факторов роста и их рецепторов определяли в крови условно здоровых доноров (n=20) – мужчин и женщин такого же возраста без злокачественной патологии и хронических заболеваний в стадии обострения.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью критерия Манна – Уитни и t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Анализ полученных данных показал, что больные обладали следующими характеристиками, значимыми для IP: возраст старше 60 лет – у 24 (38 %) чел., уровень лактатдегидрогеназы выше нормальных значений – у 6 (10 %) чел., общесоматический статус по шкале ECOG  $\geq 2$  – у 56 (86 %) чел., III–IV стадии – у 31 (49 %) чел., поражение больше одного экстранодального органа – у 12 (19 %) чел. Согласно результатам анализа по IP-показателям высокий и высокий промежуточный риск был определен только у 9 (14 %) чел., остальные 54 (86 %) чел. входили в категорию низкого и низкого промежуточного риска.

Пациенты находились под наблюдением в течение 4 лет и в зависимости от клинического исхода были разделены на 3 основные группы:

1-я группа – пациенты с установленной ремиссией заболевания длительностью в среднем 44 мес., n=36 (57 %);

2-я группа – пациенты с рефрактерной к химиотерапии формой заболевания, n=14 (22 %);

3-я группа – пациенты с выявленными рецидивами после проведенного ранее химиотерапевтического лечения, n=13 (21 %).

Таким образом, группа неблагоприятного исхода была больше, чем прогнозируемая по IP: 43 % больных вместо 14 %, а ремиссия наступила только у 57 % пациентов вместо предполагаемых 86 %.

В результате лабораторных исследований установлено, что у больных ДВКЛ до лечения, по сравнению с показателями доноров, в крови было повышено содержание VEGF-A в 3,2 раза, VEGF-R3 в 4,1 раза, IGF-I в 4,3 раза, IGF-II в 2,6 раза, TGF $\beta$ 1 в 2,1 раза, но снижен уровень растворимого рецептора sEGFR в 1,5 раза (табл. 1). Соотношения лигандов к растворимым рецепторам, демонстрирующие биодоступность исследуемого фактора роста, также отличались от показателей нормы: VEGF-C/sVEGFR3 было ниже в 4 раза, а EGF/sEGFR и TGF $\beta$ 1/sTGF $\beta$ R2, напротив, выше в 1,9 и 6,1 раза соответственно.

У больных с ранними рецидивами заболевания или рефрактерных к проводимой терапии уровень VEGF-A в сыворотке крови после проведенного лечения по-прежнему превышал показатели здоровых доноров в 2,4 и 3,9 раза соответственно. Только у пациентов с последующей ремиссией концентрация VEGF-A в крови после лечения не имела значимых отличий от нормы и была ниже по сравнению с больными до лечения в 3,5 раза, пациентами с ранними рецидивами – в 2,7 раза и рефрактерными больными – в 3,9 раза.

Содержание VEGF-C в крови больных из групп с рецидивами и рефрактерным течением заболевания не имело значимых отличий от показателей до лечения и показателей у доноров, тогда как у больных с ремиссией оказалось в 1,5 раза ниже.

Таблица 1  
Table 1Уровень факторов роста и их рецепторов в крови больных  
диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от исхода леченияThe level of growth factors and their receptors in the blood of patients  
with diffuse large B-cell lymphoma depending on the treatment outcome

	Норма Norm	Больные до лечения Patients before treatment	Больные с рецидивами Relapsed patients	Рефрактерные больные Refractory patients	Больные с ремиссией Remission patients
VEGF-A	219,6±4,4	693,1±5,89 <sup>1</sup>	520,4±4,60 <sup>1, 2, 3</sup>	845,2±12,4 <sup>1, 2</sup>	196,9±6,3 <sup>3</sup>
VEGF-C	0,21±0,01	0,22±0,009	0,18±0,016 <sup>2</sup>	0,23±0,014 <sup>2</sup>	0,14±0,007 <sup>1, 3</sup>
VEGFR3	15,1±0,28	61,3±1,83 <sup>1</sup>	54,4±1,38 <sup>1, 2</sup>	67,14±2,7 <sup>1, 2</sup>	108,92±3,46 <sup>1, 3</sup>
VEGF- C/sVEGFR3×1000	13,9±1,0	3,59±0,31 <sup>1</sup>	3,3±0,03 <sup>1, 2</sup>	3,4±0,31 <sup>1, 2</sup>	1,28±0,11 <sup>1, 3</sup>
EGF	164,5±3,35	205,5±4,57 <sup>1</sup>	190,3±6,22	217,7±6,3 <sup>1</sup>	196,6±6,21
EGFR	64,7±1,72	44,9±1,95 <sup>1</sup>	46,6±0,93 <sup>1, 2</sup>	42,36±1,92 <sup>1, 2</sup>	69,1±2,46 <sup>3</sup>
EGF/sEGFR	2,5±0,19	4,58±0,44 <sup>1</sup>	4,1±0,39 <sup>1, 2</sup>	5,13±0,49 <sup>1, 2</sup>	2,85±0,26
IGF-I	106,2±3,29	459,8±5,60 <sup>1</sup>	434,9±3,86 <sup>1, 2</sup>	485,6±9,3 <sup>1, 2</sup>	292,3±5,4 <sup>1, 3</sup>
IGF-II	360,6±3,79	950,4±35,3 <sup>1</sup>	1089,3±27,14 <sup>1, 2</sup>	802,7±14,04 <sup>1, 2</sup>	526,6±7,97 <sup>1, 3</sup>
TGFβ1	203,7±8,3	435,7±19,7 <sup>1</sup>	481,3±20,5 <sup>1</sup>	379,9±3,45 <sup>1</sup>	397,2±14,15 <sup>1</sup>
TGFβR2	607,5±40,13	203,8±10,3 <sup>1, 2</sup>	171,3±7,63 <sup>1, 2</sup>	151,96±7,7 <sup>1, 2, 3</sup>	499,1±3,5 <sup>1, 3</sup>
TGFβ1/sTGFβR2	0,35±0,025	2,13±0,11 <sup>1, 2</sup>	3,0±0,17 <sup>1, 2</sup>	2,5±0,16 <sup>1, 2</sup>	0,8±0,02 <sup>1, 3</sup>

**Примечание.** Значимые различия по сравнению с: <sup>1</sup> – показателями нормы (здоровые доноры); <sup>2</sup> – показателями у больных с ремиссией; <sup>3</sup> – показателями до лечения (p<0,05).

**Note.** The differences are significant compared with: <sup>1</sup> – the norm (healthy donors); <sup>2</sup> – remission patients; <sup>3</sup> – patients before treatment (p<0.05).

Уровень растворимого рецептора sVEGFR3 в сыворотке крови у пациентов с благоприятным исходом заболевания оказался значительно выше, чем у больных с рецидивами (в 2 раза) и у рефрактерных (в 1,6 раза), и превышал показатели нормы в 7,3 раза. При этом у всех пациентов с ДВКЛ до лечения содержание sVEGFR3 в сыворотке крови было выше, чем у доноров, в 4 раза, а после лечения у

больных с рецидивами – в 3,6 раза, у рефрактерных пациентов – в 4,5 раза, у пациентов с ремиссией – в 7,3 раза. В результате уровень свободного, активного VEGF-C, рассчитываемый по соотношению VEGF-C/sVEGFR3, оказался у больных до лечения ниже в 4 раза, при этом у больных с неблагоприятным течением заболевания практически не изменился, оставаясь ниже в 4,1 раза по сравнению с доно-

рами, а у пациентов с ремиссией стал значимо ниже, чем у больных с рецидивами и рефрактерным течением, – в среднем в 2,6 раза, а по сравнению с донорами – в 10,9 раза.

В ходе исследования не установлены значимые различия в содержании EGF в крови больных ДВКЛ до лечения и в зависимости от исхода лечения, а также по сравнению с показателями здоровых людей. Однако уровень растворимого рецептора sEGFR был ниже по сравнению с показателями нормы у всех больных до лечения в 1,5 раза, а у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением в 1,4 и 1,5 раза соответственно. Только у лиц с благоприятным исходом лечения уровень sEGFR в крови нормализовался и был выше в среднем в 1,5 раза по сравнению с больными с неблагоприятным эффектом терапии. В результате было установлено, что уровень биологически активного EGF, рассчитываемый по соотношению EGF/sEGFR, был выше нормы до лечения в 1,9 раза, а после лечения у больных с рецидивами в 1,6 раза, у рефрактерных – в 2,1 раза, не отличаясь от нормы только у лиц с ремиссией.

Определение уровня инсулиноподобных факторов роста в крови показало, что у всех пациентов до лечения показатели были выше нормы: IGF-I в 4,3 раза, а IGF-II в 2,6 раза. Вне зависимости от исхода лечения содержание IGF-I в крови превышало норму: при рецидивах в 4,1 раза, при рефрактерном течении в 4,6 раза и при положительном исходе в 2,8 раза. При этом выявлены значимые различия в концентрации IGF-I у пациентов с положительным эффектом лечения по сравнению с больными с рецидивами (в 1,5 раза) и с рефрактерным течением заболевания (в 1,7 раза) ( $p < 0,05$ ).

Также не установлена нормализация после лечения уровня IGF-II в крови: у больных с рецидивами его содержание было выше нормы в 3 раза, у рефрактерных больных в 2,2 раза, а при ремиссии в 1,5 раза. Однако у пациентов с последующей ремиссией содержание IGF-II в крови после лечения было значимо ниже по сравнению с рефрактерными больными (в 1,5 раза) и больными с рецидивами (в 2,1 раза).

Наибольший интерес, на наш взгляд, представляло изучение уровня TGF $\beta$ 1 и его

рецептора TGF $\beta$ R2. Оказалось, что в крови больных ДВКЛ до лечения уровень TGF $\beta$ 1 был в 2,1 раза выше нормативных показателей, а его рецептора – в 3 раза ниже. Уровень TGF $\beta$ 1 в крови всех групп больных вне зависимости от исхода лечения был выше, чем в крови доноров: в 2,4 раза при рецидивах, в 1,9 раза у больных с ремиссией и рефрактерных, между собой показатели не имели достоверных отличий. При этом содержание растворимого рецептора sTGF $\beta$ R2, напротив, было ниже у больных с отрицательным эффектом лечения по сравнению с показателями здоровых доноров: при рецидивах в 3,5 раза, у рефрактерных в 4 раза. Соотношение TGF $\beta$ 1/TGF $\beta$ R2, показывающее уровень свободного, активного фактора роста в крови, у больных с неблагоприятным исходом лечения было выше нормы: при рецидивах и рефрактерности в 8,6 и 7,2 раза, а у пациентов с ремиссией только в 2,3 раза. При этом соотношение TGF $\beta$ 1/TGF $\beta$ R2 при благоприятном исходе лечения значимо отличалось от показателей в группе с рецидивами после лечения (в 3,8 раза) и в группе рефрактерных больных (в 3,2 раза).

**Обсуждение.** Исследование содержания факторов роста при различных солидных опухолях в клинике и эксперименте подтверждает их важную роль в патогенезе злокачественного роста [13, 14]. Есть работы, свидетельствующие о том, что VEGF у больных ДВКЛ участвует не только в неоангиогенезе, но и в ускользании злокачественных клеток от иммунного ответа [15]. Sang et al. при анализе показателей у 65 больных ДВКЛ обнаружили, что у пациентов с повышенным уровнем VEGF была более высокая вероятность экстрарадикального поражения, высокий уровень IPI, двойная экспрессия MYC/BCL2 и высокий уровень Ki-67. Результаты исследования нашей выборки показали, что до лечения у всех больных уровень VEGF-A в сыворотке крови превышал показатели нормы, но была выявлена нормализация этого показателя у пациентов с последующей ремиссией, в отличие от больных с рефрактерным течением заболевания и с ранними рецидивами. Поэтому мы предполагаем, что включение данного исследу-

дования у больных ДВКЛ как дополнения к индексу IPI до начала противоопухолевого лечения не имеет смысла, тогда как на этапах проводимой терапии может принести пользу.

Также в качестве возможного маркера ответа на противоопухолевое лечение на его этапах у больных ДВКЛ можно рассматривать отношение EGF к его растворимому рецептору sEGFR. Коэффициент EGF/sEGFR значимо превышал норму у всех пациентов до лечения, а также при неэффективности терапии, но возвращался к показателям нормы у больных с ремиссией. Известно, что EGFR представляет собой рецептор тирозинкиназы, принадлежащий к семейству HER, является ключевым белком в пролиферации эпителиальных клеток и активно экспрессируется при ряде солидных опухолей; кроме того, эпидермальный фактор роста и его рецептор также связывают с резистентностью раковых клеток к химиотерапевтическим агентам. В то же время только единичные исследования при ДВКЛ подтверждают возможность участия данных факторов роста в механизмах резистентности к лечению [16].

Другими маркерами эффективности противоопухолевого лечения в нашем исследовании оказались TGF $\beta$ 1 с рецептором sTGF $\beta$ R2 и их соотношение. Обнаружилось, что у всех больных ДВКЛ до лечения уровень TGF $\beta$ 1 в сыворотке крови был повышен, а концентрация его растворимого рецептора, напротив, снижена, в результате чего соотношение существенно превышало норму. Только у пациентов с положительным ответом на терапию за счет роста уровня растворимого рецептора соотношение TGF $\beta$ 1/sTGF $\beta$ R2 значимо снижалось, хотя и превышало показатели у здоровых лиц, тогда как у рефрактерных больных и пациентов с рецидивами данный показатель оставался высоким. Известно, что TGF $\beta$ 1 активирует неканоническую передачу сигналов SMAD1/5/9 через TGF $\beta$ R2 в нормальных В-клетках [17]. TGF $\beta$ 1 является многофункциональным противовоспалительным цитокином, который участвует в различных физиологических процессах, включая контроль клеточного цикла, контроль гемопоеза, дифференцировку клеток, ангиогенез, индукцию апоптоза и фор-

мирование клеточного матрикса. В лимфомах экспрессия этого цитокина может быть связана с более агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [18].

Результаты нашего исследования хотя и выявили значимые отличия в содержании IGF-I и IGF-II в сыворотке крови у больных с положительным и отрицательным эффектом терапии, однако не установили полной нормализации их концентрации у пациентов с ремиссией. Единичные исследования роли инсулиноподобных факторов роста в патогенезе ДВКЛ свидетельствуют об их участии в сигнальном пути Hippo-YAP и транскрипционном комплексе YAP/TAZ-TEAD, в результате чего они могут стать потенциальными мишенями для противоопухолевой терапии [19].

**Заключение.** По результатам настоящего исследования можно говорить не только о повышении уровня ряда факторов роста в крови больных, но и об изменении их биодоступности за счет связывания с растворимыми рецепторами. Изучение содержания в сыворотке крови больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой на этапах лечения факторов роста и их рецепторов, входящих в основные пути регуляции неоангиогенеза, лимфангиогенеза, пролиферативных процессов и дифференцировки клеток, позволяет выявить пациентов с последующими рецидивами или рефрактерных к проводимой терапии, международный прогностический индекс IPI у которых предполагал благоприятный ответ на проводимое лечение.

Учитывая общепризнанную гетерогенность диффузной В-крупноклеточной лимфомы, применение малоинвазивного и эффективного метода определения некоторых факторов роста и их рецепторов, в частности TGF $\beta$ 1 и растворимого TGF $\beta$ R2, VEGF-A и EGF с растворимым рецептором, у больных ДВКЛ может быть эффективным для прогнозирования течения заболевания, так как на этапах проведенного лечения их концентрация демонстрирует различия между группами больных с последующей ремиссией и рецидивами заболевания, в то время как показатели IPI не всегда являются прогностически значимыми.

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

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Куштова Л.Б.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Куштова Л.Б., Козюк О.В.

Статистическая обработка данных: Бандовкина В.А., Куштова Л.Б.

Анализ и интерпретация данных: Куштова Л.Б., Бандовкина В.А.

Написание и редактирование текста: Куштова Л.Б., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В.

### Литература

1. *Ta R., Yang D., Hirt C., Drago T., Flavin R.* Molecular Diagnostic Review of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Its Tumor Microenvironment. *Diagnostics*. 2022; 12 (5): 1087. DOI: 10.3390/diagnostics12051087.
2. *Okui A., Konomi U., Kanazawa T., Komazawa D., Nakamura K., Matsushima K., Watanabe Y.* Therapeutic Efficacy of Basic Fibroblast Growth Factor in Patients With Vocal Fold Atrophy. *The Laryngoscope*. 2020; 130: 2847–2852. DOI: 10.1002/lary.28541.
3. *Mamgain G., Singh P.K., Patra P., Naithani M., Nath U.K.* Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022; 11 (8): 4151–4158. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_2432\_21.
4. *Rocha L.A., Learmonth D.A., Sousa R.A., Salgado A.J.*  $\alpha\beta 3$  and  $\alpha 5\beta 1$  integrin-specific ligands: from tumor angiogenesis inhibitors to vascularization promoters in regenerative medicine? *Biotechnology advances*. 2018; 36: 208–27. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2017.11.004.
5. *Nussenbaum F., Herman I.M.* Tumor angiogenesis: insights and innovations. *Journal of oncology*. 2010; 2010: 132641. DOI: 10.1155/2010/132641.
6. *Pan Y., Han P., Fang F., Xiao H., Zhu L., Pu J., Hou P.* Analysis of the Correlation of Basic Fibroblast Growth Factor in Serum of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Clinicopathological Efficacy and International Prognostic Index. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2022; 2022: 8311535. DOI: 10.1155/2022/8311535.
7. *Zhang J., Gu Y., Chen B.* Drug-Resistance Mechanism and New Targeted Drugs and Treatments of Relapse and Refractory DLBCL. *Cancer Management and Research*. 2023; 15: 245–255. DOI: 10.2147/CMAR.S400013.
8. *Mamgain G., Singh P.K., Patra P., Naithani M., Nath U.K.* Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022; 11 (8): 4151–4158. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_2432\_21.
9. *Ingravallo G., Tamma R., Opinto G., Annese T., Gaudio F., Specchia G., Perrone T., Musto P., Cazzato G., Bellitti E.* The Effect of the Tumor Microenvironment on Lymphoid Neoplasms Derived from B Cells. *Diagnostics*. 2022; 12: 573. DOI: 10.3390/diagnostics12030573.
10. *Cayrol F., Sterle H.A., Diaz Flaqué M.C., Barreiro Arcos M.L., Cremaschi G.A.* Non-genomic actions of thyroid hormones regulate the growth and angiogenesis of T cell lymphomas. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10: 63. DOI: 10.3389/fendo.2019.00063.
11. *Shen N., Yu Y., Zhang R., Guo Y., Liu M., Tan M., He J.* Expression and Prognostic Value of PIK3CA, VEGF, IL-8, IL-10, and RIP2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *International Journal of Clinical Practice*. 2022; 7: 2637581. DOI: 10.1155/2022/2637581.
12. *Rhéaume M.E., Perreault J., Fournier D., Trépanier P.* Preparation and growth factor characterization of cord blood-derived plasma, serum, growth factor-rich plasma and induced serum. *Cytokine*. 2022; 149: 155756. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155756.
13. *Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Тренички Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А.* Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. *Российский журнал боли*. 2017; 3-4: 17–24.
14. *Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Тихановская Н.М., Теплякова М.А., Рядинская Л.А., Удаленкова И.А., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н.* Динамика изменения экспрессии фактора неоангиогенеза VEGF в биоптатах опухолевой

- ткани у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта при проведении терапии цетуксимабом и химиотерапии. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3 (4): 40–48. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-4.
15. Brito A.B.C., Delamain M.T., Fanelli M.F., Soares F.A., de Souza C.A., Vassallo J., Lima C.S.P. Angiogenesis' related genetic variants alter clinical features and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma patients. *Tumor Biology*. 2021; 43 (1): 129–140. DOI: 10.3233/TUB-211510.
  16. Jin J., Wang L., Tao Z., Zhang J., Lv F., Cao J., Hu X. PDGFD induces ibrutinib resistance of diffuse large B-cell lymphoma through activation of EGFR. *Molecular Medicine Reports*. 2020; 21 (5): 2209–2219. DOI: 10.3892/mmr.2020.11022.
  17. Stelling A., Hashwah H., Bertram K., Manz M.G., Tzankov A., Müller A. The tumor suppressive TGF- $\beta$ /SMAD1/S1PR2 signaling axis is recurrently inactivated in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018; 131 (20): 2235–2246. DOI: 10.1182/blood-2017-10-810630.
  18. Marangon A.V., Colli C.M., Cardozo D.M., Visentainer J.E.-L., Sell A.M., Guimaraes F., Marques S.B.-D., Lieber S.R., Aranha F.J.-P., Zulli R., de Souza V.H., de Souza C.A. Impact of SNPs/Haplotypes of IL10 and IFNG on the Development of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Immunology Research*. 2019; 2019: 2137538. DOI: 10.1155/2019/2137538.
  19. Zhou X., Chen N., Xu H., Wang J., Fang X., Zhang Y., Li Y., Yang J., Wang X. Regulation of Hippo-YAP signaling by insulin-like growth factor-1 receptor in the tumorigenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of hematology & oncology*. 2020; 13 (1): 77. DOI: 10.1186/s13045-020-00906-1.

Поступила в редакцию 13.05.2023; принята 15.02.2024.

#### Авторский коллектив

**Куштова Луиза Беслановна** – врач – детский онколог, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: li\_da0010@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-3002>.

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

**Бандовкина Валерия Ахтямовна** – доктор биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

**Козель Юлия Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор, врач – детский онколог, заведующий отделением детской онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: loronco.k-l@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>.

**Дмитриева Виктория Викторовна** – кандидат медицинских наук, врач – детский онколог отделения детской онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: vik-dmitrieva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>.

**Козюк Ольга Владимировна** – врач – детский онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: olya.olgavladimirovna@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>.

#### Образец цитирования

Куштова Л.Б., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В. Прогностическая значимость содержания некоторых факторов роста и их рецепторов в сыворотке крови у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 2: 108–118. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-108-118.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CERTAIN GROWTH FACTORS AND THEIR RECEPTORS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

L.B. Kushtova, E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, Yu.Yu. Kozel',  
V.V. Dmitrieva, O.V. Kozyuk

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

*The heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the reason for an unfavorable response to therapy in 40 % of patients. Thus, the search for prognostic markers is relevant.*

*Цель. Изучить содержание в сыворотке крови больных ДВКЛ некоторых факторов роста и их рецепторов для выявления прогностической значимости в течении заболевания.*

*The aim of the study is to examine the content of some growth factors and their receptors in the blood serum of patients with DLBCL and to identify prognostic significance during the disease progression.*

*Materials and methods. The ELISA method was used to determine the level of growth factors VEGF-A, VEGF-C, EGF, TGF $\beta$ 1, IGF-I, IGF-II and their soluble receptors sVEGFR3, sEGFR, sTGF $\beta$ R2 in the blood serum of patients with DLBCL after 4 courses of polychemotherapy, R-CHOP regimen. Thirty-two men and thirty-one women were enrolled in the study, average age 55.6 years. The parameters of healthy donors were considered the norm. STATISTICA 10.0 was used for data processing.*

*Results. Before treatment, VEGF-A, IGF-I, IGF-II and TGF $\beta$ 1 levels in the blood serum of all patients exceeded the norm by 2.1–4.3 times; the content of soluble receptors sEGFR and sTGF $\beta$ R2 was lower by 1.4 and 3 times, respectively; EGF/sEGFR and TGF $\beta$ 1/sTGF $\beta$ R2 increased by 1.8 and 6.1 times, respectively. After 4 cycles of R-CHOP VEGF-A and sEGFR levels normalized in patients with subsequent remission; IGF-I, IGF-II, EGF/sEGFR and TGF $\beta$ 1/sTGF $\beta$ R2 decreased by 1.6, 1.8, 1.6 and 2.7 times, respectively, compared with the parameters before treatment; sTGF $\beta$ R2 increased by 2.4 times. Normalization of indicators was not observed in patients with an unfavorable outcome.*

*Conclusion. Minimally invasive and effective method for determining the content of certain growth factors and their receptors, in particular TGF $\beta$ 1, sTGF $\beta$ R2, VEGF-A, EGF, and sEGFR, in patients with DLBCL can be effective for predicting the disease progression.*

**Key words:** diffuse large B-cell lymphoma, VEGF-A, VEGF-C, EGF, TGF $\beta$ 1, IGF-I, IGF-II, sVEGFR3, sEGFR, sTGF $\beta$ R2.

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

### Author contributions

Research concept and design: Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kushtova L.B.

Literature search, participation in the study, data processing: Kushtova L.B., Kozyuk O.V.

Statistical data processing: Bandovkina V.A., Kushtova L.B.

Data analysis and interpretation: Kushtova L.B., Bandovkina V.A.

Text writing and editing: Kushtova L.B., Kozel' Yu.Yu., Dmitrieva V.V.

### References

1. Ta R., Yang D., Hirt C., Drago T., Flavin R. Molecular Diagnostic Review of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Its Tumor Microenvironment. *Diagnostics*. 2022; 12 (5): 1087. DOI: 10.3390/diagnostics12051087.
2. Okui A., Konomi U., Kanazawa T., Komazawa D., Nakamura K., Matsushima K., Watanabe Y. Therapeutic Efficacy of Basic Fibroblast Growth Factor in Patients With Vocal Fold Atrophy. *The Laryngoscope*. 2020; 130: 2847–2852. DOI: 10.1002/lary.28541.
3. Mamgain G., Singh P.K., Patra P., Naithani M., Nath U.K. Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022; 11 (8): 4151–4158. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_2432\_21.



4. Rocha L.A., Learmonth D.A., Sousa R.A., Salgado A.J.  $\alpha\beta 3$  and  $\alpha 5\beta 1$  integrin-specific ligands: from tumor angiogenesis inhibitors to vascularization promoters in regenerative medicine? *Biotechnology advances*. 2018; 36: 208–27. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2017.11.004.
5. Nussenbaum F., Herman I.M. Tumor angiogenesis: insights and innovations. *Journal of oncology*. 2010; 2010: 132641. DOI: 10.1155/2010/13264.
6. Pan Y., Han P., Fang F., Xiao H., Zhu L., Pu J., Hou P. Analysis of the Correlation of Basic Fibroblast Growth Factor in Serum of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Clinicopathological Efficacy and International Prognostic Index. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2022; 2022: 8311535. DOI: 10.1155/2022/8311535.
7. Zhang J., Gu Y., Chen B. Drug-Resistance Mechanism and New Targeted Drugs and Treatments of Relapse and Refractory DLBCL. *Cancer Management and Research*. 2023; 15: 245–255. DOI: 10.2147/CMAR.S400013.
8. Mamgain G., Singh P.K., Patra P., Naithani M., Nath U.K. Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022; 11 (8): 4151–4158. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_2432\_21.
9. Ingravallo G., Tamma R., Opinto G., Annese T., Gaudio F., Specchia G., Perrone T., Musto P., Cazzato G., Bellitti E. The Effect of the Tumor Microenvironment on Lymphoid Neoplasms Derived from B Cells. *Diagnostics*. 2022; 12: 573. DOI: 10.3390/diagnostics12030573.
10. Cayrol F., Sterle H.A., Diaz Flaqué M.C., Barreiro Arcos M.L., Cremaschi G.A. Non-genomic actions of thyroid hormones regulate the growth and angiogenesis of T cell lymphomas. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10: 63. DOI: 10.3389/fendo.2019.00063.
11. Shen N., Yu Y., Zhang R., Guo Y., Liu M., Tan M., He J. Expression and Prognostic Value of PIK3CA, VEGF, IL-8, IL-10, and RIP2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *International Journal of Clinical Practice*. 2022; 7: 2637581. DOI: 10.1155/2022/2637581.
12. Rhéaume M.E., Perreault J., Fournier D., Trépanier P. Preparation and growth factor characterization of cord blood-derived plasma, serum, growth factor-rich plasma and induced serum. *Cytokine*. 2022; 149: 155756. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155756.
13. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Rozenko L.Ya., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Regulyatsiya angiogeneza faktorami rosta v intaktnoy i patologicheski izmenennoy kozhe samok myshey pri zlokachestvennoy melanome, razvivayushcheysya na fone khronicheskoy boli [Regulation of angiogenesis by growth factors in intact and pathologically altered skin of female mice with malignant melanoma developing with chronic pain]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2017; 3-4: 17–24 (in Russian).
14. L'yanova A.A., Vladimirova L.Yu., Ul'yanova E.P., Abramova N.A., Storozhakova A.E., Popova I.L., Tikhanovskaya N.M., Teplyakova M.A., Ryadinskaya L.A., Udalenkova I.A., Kalabanova E.A., Kabanov S.N. Dinamika izmeneniya ekspressii faktora neoangiogeneza VEGF v biopatakh opukholevoy tkani u bol'nykh ploskokletochnym rakom slizistoy obolochki polosti rta pri provedenii terapii tsetuksimabom i khimioterapii [Dynamics of changes in expression of VEGF neoangiogenesis factor in tumor tissue biopates in patients with squamous cell carcinoma of oral mucosa receiving cetuximab treatment and chemotherapy]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2022; 3 (4): 40–48. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-4 (in Russian).
15. Brito A.B.C., Delamain M.T., Fanelli M.F., Soares F.A., de Souza C.A., Vassallo J., Lima C.S.P. Angiogenesis' related genetic variants alter clinical features and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma patients. *Tumor Biology*. 2021; 43 (1): 129–140. DOI: 10.3233/TUB-211510.
16. Jin J., Wang L., Tao Z., Zhang J., Lv F., Cao J., Hu X. PDGFD induces ibrutinib resistance of diffuse large B-cell lymphoma through activation of EGFR. *Molecular Medicine Reports*. 2020; 21 (5): 2209–2219. DOI: 10.3892/mmr.2020.11022.
17. Stelling A., Hashwah H., Bertram K., Manz M.G., Tzankov A., Müller A. The tumor suppressive TGF- $\beta$ /SMAD1/S1PR2 signaling axis is recurrently inactivated in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018; 131 (20): 2235–2246. DOI: 10.1182/blood-2017-10-810630.
18. Marangon A.V., Colli C.M., Cardozo D.M., Visentainer J.E.-L., Sell A.M., Guimaraes F., Marques S.B.-D., Lieber S.R., Aranha F.J.-P., Zulli R., de Souza V.H., de Souza C.A. Impact of SNPs/Haplotypes of IL10 and IFNG on the Development of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Immunology Research*. 2019; 2019: 2137538. DOI: 10.1155/2019/2137538.

19. Zhou X., Chen N., Xu H., Wang J., Fang X., Zhang Y., Li Y., Yang J., Wang X. Regulation of Hippo-YAP signaling by insulin-like growth factor-1 receptor in the tumorigenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of hematology & oncology*. 2020; 13 (1): 77. DOI: 10.1186/s13045-020-00906-1.

*Received May 13, 2023; accepted February 15, 2024.*

#### Information about the authors

**Kushtova Luiza Beslanovna**, Pediatric Oncologist, Postgraduate Student, 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: li\_da0010@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-3002>.

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

**Bandovkina Valeriya Akhtyamovna**, Doctor 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: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

**Kozel' Yuliya Yur'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: loronco.k-l@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>.

**Dmitrieva Viktoriya Viktorovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Pediatric Oncologist, Department of Pediatric Oncology, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: vik-dmitrieva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>.

**Kozyuk Ol'ga Vladimirovna**, Pediatric Oncologist, 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: olya.olgavladimirovna@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>.

#### For citation

Kushtova L.B., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kozel' Yu.Yu., Dmitrieva V.V., Kozyuk O.V. Prognosticheskaya znachimost' sodержaniya nekotorykh faktorov rosta i ikh retseptorov v syvorotke krovi u bol'nykh diffuznoy V-krupnokletochnoy limfomoy [Prognostic significance of certain growth factors and their receptors in blood serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 2: 108–118. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-108-118 (in Russian).

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 612.1/8:159.953.2:612.821.2

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-119-127

## ВЛИЯНИЕ ТАБАЧНЫХ ИЗДЕЛИЙ И ЭЛЕКТРОННЫХ КУРИТЕЛЬНЫХ УСТРОЙСТВ НА РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ КУРИЛЬЩИКОВ

Г.Т. Урядова, Н.Ю. Русецкая

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет  
им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия

*Проблема курения широко распространена среди молодого трудоспособного населения России. При этом большой популярностью у курильщиков пользуются электронные системы доставки никотина как «легкая» альтернатива традиционным табачным изделиям.*

*Целью исследования явилось установление влияния традиционных табачных изделий и современных электронных курительных устройств на физиологические особенности курильщиков – молодежи в возрасте 18–21 года.*

*Материалы и методы. В исследовании принимали участие юноши и девушки 18–21 года, имеющие стаж курения не менее 1 года, а также некурящие. Были сформированы три группы: контрольная (некурящие) и две опытные (курящие традиционные табачные и электронные сигареты). Методами исследования явились физикальные тесты, включающие дыхательный тест, замер давления в спокойном состоянии, при нагрузке и после курения, а также расчеты показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы (ССС).*

*Результаты. В ходе эксперимента изменений АД у курящих электронные сигареты отмечено не было. У курящих традиционные сигареты после физической нагрузки отмечено повышение систолического АД при сохранении нормальных значений диастолического АД, что свидетельствует о снижении растяжимости артериальных сосудов. Отмечено увеличение частоты сердечных сокращений у курильщиков и табачных, и электронных сигарет после физической нагрузки и непосредственно после выкуривания сигареты. Определено преобладание симпатического влияния на ССС у всех участников исследования. Получены данные, свидетельствующие о нарушении регуляции деятельности ССС у всех обследуемых до и после нагрузки, а также после курения. При этом имела место тенденция к ухудшению деятельности ССС в опытных группах после курения. У участников эксперимента во всех трех группах в нормальном состоянии и после физической нагрузки отмечено напряжение механизмов адаптации, а после курения в обеих опытных группах адаптационный потенциал ССС был неудовлетворительным.*

*Выводы. Оценка физикальных параметров курильщиков выявила негативное влияние употребления и табачных, и электронных сигарет на ССС, а именно на ЧСС, регуляцию деятельности ССС, механизмы адаптации, которое, вероятно, будет усиливаться с увеличением стажа курения.*

**Ключевые слова:** табакокурение, электронные системы доставки никотина, физикальные особенности, артериальное давление, частота сердечных сокращений, вегетативный индекс, индекс Робинсона, адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы.

**Введение.** Курение является одним из основных факторов риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, сосудистой деменции и других заболеваний сердечно-

сосудистой системы (ССС) [1, 2]. Ишемическая болезнь сердца определена в качестве основной причины смертности людей до 45 лет в популяции курящих [3]. Сердечно-сосудис-

тая система обеспечивает адаптацию и определяет умственную и физическую работоспособность [4]. Функциональный резерв сосудов и сердца определяет как их собственный адаптационный потенциал, так и адаптационный потенциал организма в целом [4].

Проблема курения затрагивает все большее количество молодого населения России [5, 6]. При этом среди молодежи популярностью пользуются электронные системы доставки никотина (ЭСДН) [7], поскольку широко распространено представление об их меньшем вредоносном воздействии на здоровье по сравнению с традиционными табачными сигаретами. Спрос на электронные сигареты растет, что обосновывает актуальность исследования.

**Цель исследования.** Оценка состояния системы регуляции сердечного ритма и уровня функционирования сердечно-сосудистой системы курильщиков традиционных сигарет и современных электронных курительных устройств.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие юноши и девушки 18–21 года, имеющие стаж курения не менее 1 года, а также некурящие. Были сформированы три группы по 15 чел.: контрольная (некурящие) и две опытные (курящие традиционные табачные и электронные сигареты).

Основными показателями функционального состояния ССС являются частота сердечных сокращений (ЧСС), систолический (СОК) и минутный (МОК) объемы крови, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ) [8]. Методами исследования явились физикальные тесты, включающие дыхательный тест, замер давления, подсчет ЧСС в спокойном состоянии, при нагрузке (20 приседаний) [9] и после курения. Для оценки состояния здоровья рассчитывали такие показатели, как вегетативный индекс Кердо (ВИК), индекс Робинсона (ИР), индекс адаптационного потенциала ССС (АП) [9–11].

Статистическую обработку результатов проводили по стандартным методикам [12], используя непараметрические U-критерий

Манна – Уитни и T-критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

Состав жидкости для заправки электронной сигареты был неизменным на протяжении эксперимента и, по данным маркировки, включал пищевой пропиленгликоль, пищевой глицерин, никотин (6 мг/мл), воду, ароматизатор, что соответствует ГОСТ Р 58109–2018 [7]. При этом содержание токсичных элементов (ртуть, кадмий, свинец, мышьяк) не превышало допустимых норм (ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных веществ»), о чем свидетельствовала декларация на продукцию. Содержание никотина в традиционных сигаретах, примененных в исследовании, составляло 0,6 мг/сиг.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), Хельсинкской декларации, российских нормативно-правовых актов, регламентирующих оказание медицинской помощи, и было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Все участники эксперимента были ознакомлены с протоколом исследования и подтвердили согласие на участие.

**Результаты и обсуждение.** Определение показателей состояния здоровья: АД, ЧСС, вегетативного индекса Кердо, индекса Робинсона, индекса адаптационного потенциала – и выявление влияния на них ЭСДН может быть использовано в разработке программы борьбы с курением среди молодежи.

В ходе эксперимента у курящих традиционные сигареты после физической нагрузки было отмечено достоверное повышение САД при сохранении нормальных значений ДАД, что свидетельствует о снижении растяжимости основных артериальных сосудов, особенно аорты как главного из них (табл. 1). При физиологической норме центральные артерии за счет своей эластичности принимают и подавляют силу сердечного выброса, равномерно пропуская кровь дальше по организму. Если стенка аорты становится жесткой, для «выталкивания» крови из сердца необходимо

более высокое давление [13]. Непосредственно после курения значения САД и ДАД в этой группе были выше, что обусловлено сужением кровеносных сосудов [13]. Изменений АД в группе курящих электронные сигареты относительно контрольной группы отмечено не было.

Было определено влияние физической нагрузки и курения табачных и электронных сигарет на увеличение ЧСС в опытных группах. Расчет вегетативного индекса Кердо (табл. 1) показал преобладание симпатического влияния на ССС у участников всех трех групп. Это подтверждается литературными данными о том, что даже однократное выкуривание сигареты приводит к активации симпатической нервной системы и, как следствие, росту АД и ЧСС [14, 15].

С помощью механического спирометра (Спирометр сухой портативный ССП, Украина) была определена ЖЕЛ, на которую, как оказалось, не влияли курение и физическая нагрузка.

В процессе исследования у участников всех трех групп определены значения СОК, характерные для нетренированных людей (90–130 мл/уд.) [16]. Также было зафиксировано снижение значений МОК в спокойном состоянии у участников обеих опытных групп относительно контроля и их увеличение после нагрузки, а также курения и табачных, и электронных сигарет по сравнению с значениями в спокойном состоянии (табл. 1). Следует отметить, что полученные данные у всех участников эксперимента в нормальном состоянии соответствуют значениям МОК при легкой работе (10–15 л/мин) [16], поскольку исследование проводилось параллельно с учебной деятельностью участников.

Полученные значения индекса Робинсона, или двойного произведения, характеризующего резервы и адаптационные возможности ССС, функциональные способности миокарда и систолическую работу сердца [17], свидетельствуют о нарушении регуляции дея-

тельности сердечно-сосудистой системы в обеих опытных группах и после нагрузки, и после курения. При этом имела место тенденция к ухудшению деятельности ССС в опытных группах после курения.

При определении адаптационного потенциала ССС у участников эксперимента после физической нагрузки наблюдалось напряжение механизмов адаптации во всех трех группах, включая контрольную, а после курения в обеих опытных группах адаптационный потенциал ССС был и вовсе неудовлетворительным, что показывает негативную роль курения. При этом еще в нормальном состоянии у участников всех трех групп отмечено напряжение механизмов адаптации, характерное для лиц старше 21 года [4, 18].

**Заключение.** По результатам исследования определено, что употребление и табачных, и электронных сигарет влияет на физическое состояние курильщиков. Так, у курящих табачные изделия САД повышалось после нагрузки и курения. При этом после курения у участников этой группы также повышалось ДАД. Все это свидетельствует о тенденции к снижению растяжимости артериальных сосудов в этой опытной группе, что подтверждается литературными данными об увеличении вследствие употребления табака жесткости артериальной стенки, которая сохраняется даже после прекращения курения в течение нескольких лет [14]. В то же время небольшая нагрузка в виде 20 приседаний не влияла на АД в контрольной группе. Что касается курящих ЭСДН, то у них изменений АД отмечено не было. Курение и табачных, и электронных сигарет увеличивало ЧСС по сравнению с нормой. Результаты исследования дополняют данные об увеличении скорости пульсовой волны и нарастании сосудистой жесткости от регулярного курения сигарет и ЭСДН [19–21]. Полученные значения СОК и МОК свидетельствуют о недостаточности физической активности в жизни участвовавшей в эксперименте молодежи.

Таблица 1

Table 1

## Результаты исследования физиологических параметров курильщиков (M±m)

## Physical parameters of smokers (M±m)

Показатель Parameter	Группы Group							
	Контроль Control		Опытная 1 – курящие традиционные сигареты Experiment 1 – cigarette smokers			Опытная 2 – курящие электронные сигареты Experiment 2 – e-cigarette smokers		
	в спо- койном состоянии at rest	после нагрузки at load	в спо- койном состоянии at rest	после нагрузки at load	после курения after smoking	в спо- койном состоянии at rest	после нагрузки at load	после курения after smoking
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg	116,0±2,8	117,0±2,6	119,0±2,7	131,0±2,7 *▪	128,0±3,7 ▪	116,0±2,3	119,0±3,3	118,0±3,5
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg	75,0±2,2	75,0±2,7	78,0±3,1	82,0±2,3	87,0±2,3 ▪	77±1,7	75,0±2,7	76,0±2,3
ЧСС, уд./мин HR, bpm/min	94,0±3,0	102,0±2,3 *	82,0±3,0 *	103,0±2,7 ▪	107,0±4,0 ▪	84,0±2,0 *	102,0±2,6 ▪	96,0±3,2 ▪
ЖЕЛ, л VC, l	3,3±0,2	3,4±0,2	3,4±0,2	3,4±0,1	3,3±0,2	3,2±0,1	3,1±0,2	3,1±0,2
ВИК, % Kerdo Vegetative index, %	19,0±2,7	24,0±3,3	3,0±0,8 *	18,0±3,5 ▪	16,0±2,4 ▪	7,0±0,8 *	23,0±2,8 ▪	18,0±3,2 ▪
СОК, мл/удар Systolic discharge, ml/bmp	101,5±1,5	102,0±1,9	101,3±0,8	104,8±1,8	100,4±0,8	100,0±1,3	102,5±1,5	101,3±1,7
МОК, л Cardiac output, l	9,5±0,4	10,4±0,5	8,3±0,4 *	10,7±0,3 ▪	10,7±0,4 ▪	8,4±0,4 *	10,5±0,4 ▪	9,7±0,4 ▪
ИР Robinson index	109,6±6,8	119,3±6,2	98,1±4,8	134,3±3,3 ▪	135,9±3,1 ▪	96,8±4,1	121,4±5,6 ▪	113,1±5,5 ▪
АП Adaptive capacity index	2,3±0,1	3,4±0,1 ▪	2,2±0,1	3,6±0,1 ▪	3,7±0,1 ▪	2,2±0,03	3,4±0,1 ▪	3,3±0,1 ▪

**Примечание.** Статистически значимое отличие относительно: \* – контроля в спокойном состоянии; ▪ – исходного значения в своей группе ( $p \leq 0,05$ ).

**Note.** \* – the difference is statistically significant compared with the control at rest ( $p \leq 0,05$ ). ▪ – the difference is statistically significant compared with the baseline in the same group ( $p \leq 0,05$ ).

Проведенная работа по оцениванию вегетативного статуса и адаптационных резервов организма курящих юношей и девушек показала значительное снижение адаптационных возможностей ССС и нарушение регуляции ее деятельности, симпатикотонию, проявляющуюся повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы с появлением тахикардии в нашем случае. Поскольку симпатикотония является проявлением вегетативной дисфункции, или вегетососудистой дистонии [22], то курение усугубит прояв-

ления данного синдрома. Эти данные свидетельствуют о выраженном негативном воздействии традиционных сигарет и современных электронных устройств на организм человека, поэтому говорить о ЭСДН как о «легкой» альтернативе табачным сигаретам невозможно. Результаты исследования имеют большое прогностическое клиническое значение и могут быть использованы для профилактики курения среди молодого трудоспособного населения России.

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

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Урядова Г.Т., Русецкая Н.Ю.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала:

Урядова Г.Т., Русецкая Н.Ю.

Статистическая обработка данных: Урядова Г.Т., Русецкая Н.Ю.

Анализ и интерпретация данных: Урядова Г.Т., Русецкая Н.Ю.

Написание и редактирование текста: Урядова Г.Т., Русецкая Н.Ю.

#### **Литература**

1. *Ruitenbergh A., Skoog I., Ott A., Aevansson O., Wittman J.C., Lernfelt B., van Harskamp F., Hofman A., Breteler M.M.* Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2001; 12 (1): 33–41.
2. *Patterson C.J., Clarfield A.M.* Diagnostic procedure for demencia. In: Emery V.O.B., Oxman T.E., Baltimore M.D., Johns Hopkins, eds. *Dementia. Prevention, differential diagnosis and nosology.* University Press; 2003: 61–85.
3. *Арутюнов Г.П.* Курение как фактор риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Что делать практикующему врачу сегодня и как формировать стандарт на завтра. *Сердце.* 2003; 4 (4): 176–186.
4. *Баевский Р.М., Берсенева А.П.* Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина; 1997. 236.
5. *Скворцова Е.С.* Распространенность и основные мотивы курения среди городских старшеклассников в Российской Федерации в 2010–2011 гг. *Профилактическая медицина.* 2016; 19 (1): 44–50.
6. *Суханов А.В., Денисова Д.В., Пилипенко П.И., Гафаров В.В.* Табакокурение и состояние когнитивных функций у подростков: популяционное исследование. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022; 11 (1): 49–55.
7. ГОСТ Р 58109–2018. Жидкости для электронных систем доставки никотина. М.: Стандартинформ; 2018. 11.
8. *Казанский А.А., Ларионова А.Н., Медведева В.В., Садовикова Е.С., Бикбаева М.В., Фефелова Е.В.* Изучение возможностей инструментальных методов обследования сердечно-сосудистой системы в диагностике состояния системы гемостаза. *Медицина завтрашнего дня: 15 межрегиональная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых.* Чита; 2016: 198–200.
9. *Апанасенко Г.Л., Попова Л.А.* Медицинская валеология. Ростов-на-Дону: Феникс; 2000. 243.
10. *Минвалеева Р.С.* Вегетативный Индекс Кердо: индекс для оценки вегетативного тонуса, вычисляемый из данных кровообращения. *Спортивная медицина.* 2009; 1 (2): 33–44.
11. *Воронцова М.В., Левченко Т.А.* Социально-бытовая адаптация детей и подростков с множественными нарушениями в условиях детского дома-интерната. Таганрог: Издатель А.Н. Ступин; 2014. 360.

12. *Вершинин В.И., Перцев Н.В.* Планирование и математическая обработка результатов химического эксперимента: учебное пособие. Омск: Изд-во ОмГУ; 2005. 216.
13. *Конради Г.П.* Регуляция сосудистого тонуса. Л.: Наука; 1973. 328.
14. *Kondo T., Nakano Y., Adachi S., Murohara T.* Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circ J.* 2019; 83 (10): 1980–1985.
15. *Richard J.C. Williams.* Хроническое влияние никотина на частоты сердечных сокращений. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2013; 1 (1): 20–28.
16. *Брин В.Б., Захаров Ю.М., Мазинг Ю.А., Недоспасов В.О., Пятин В.Ф., Ткаченко Б.И.* Нормальная физиология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 688.
17. *Лебедев А.В., Рубанович В.Б., Айзман Н.И., Айзман Р.И.* Морфофункциональные особенности студентов первого курса педагогического вуза. *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета.* 2014; 1 (17): 128–141.
18. *Казин Э.М.* Основы индивидуального здоровья человека: введение в общую и прикладную валеологию. М.: Владос; 2000. 188.
19. *Moheimani R.S., Bhetraratana M., Peters K.M., Yang B.K., Yin F., Gornbein J., Araujo J.A., Middlekauff H.R.* Sympathomimetic effects of acute e-cigarette use: role of nicotine and non-nicotine constituents. *Journal of the American Heart Association.* 2017; 6 (9): e006579.
20. *Middlekauff H.R.* Cardiovascular impact of electronic-cigarette use *Trends. Cardiovascular Medicine.* 2020; 30 (3): 133–140.
21. *Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А., Мохаммади Л.Н.* Курение электронных сигарет (вейпинг) и маркеры поражения сосудистой стенки у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021; 17 (4): 521–527.
22. *Повереннова И.Е., Захаров А.В.* Вегетативная дисфункция – актуальная проблема современности. Современная терапия и профилактика вегето-сосудистой дистонии. *Ремедиум Приволжье.* 2014; 8 (128): 17–21.

*Поступила в редакцию 25.09.2023; принята 06.03.2024.*

#### **Авторский коллектив**

**Урядова Галина Тимофеевна** – ассистент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112; e-mail: eni\_galina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-9028>.

**Русецкая Наталья Юрьевна** – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112; e-mail: rusetskayanu@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0121-1112>.

#### **Образец цитирования**

*Урядова Г.Т., Русецкая Н.Ю.* Влияние табачных изделий и электронных курительных устройств на регуляцию сердечного ритма и сердечно-сосудистую систему курильщиков. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 2: 119–127. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-119-127.

## **EFFECT OF TOBACCO AND ELECTRONIC CIGARETTES ON HEART RATE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM IN SMOKERS**

**G.T. Uryadova, N.Yu. Rusetskaya**

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,  
Ministry of Health of the Russian Federation, Russia

*Smoking is widespread among the young working population in Russia. Moreover, e-cigarettes are very popular among smokers as an alternative to traditional ones.*



The purpose of the study was to establish the effect of traditional cigarettes and modern e-cigarettes on the physiological characteristics of smokers, namely young people aged 18–21.

**Materials and Methods.** The study involved young people aged 18–21 with at least 1 year of smoking experience and non-smokers. The trial participants were organized into three groups: a control group (non-smokers) and two experimental groups (traditional cigarette smokers and e-cigarette smokers). The research methods included physical tests, such as a breathing test, pressure measurements at rest, at load and after smoking, and calculation of cardiovascular state parameters.

**Results.** During the experiment, no changes in blood pressure were observed in e-cigarette smokers. In traditional cigarette smokers, an increase in systolic blood pressure was observed at load. However, diastolic blood pressure was normal. It indicated a decrease in the distensibility of arterial vessels. An increase in heart rate was noted in both cigarette and e-cigarette smokers at load and immediately after smoking. The predominance of the sympathetic influence on the cardiovascular system was determined in all trial subjects. The obtained data indicated a violation in cardiovascular system activity in all subjects before and after exercise, and after smoking. At the same time, cardiovascular system activity deteriorated in the experimental groups after smoking. Under normal conditions and after exercise, all trial subjects showed tension in their adaptation mechanisms. After smoking in both experimental groups cardiovascular system adaptation potential was unsatisfactory.

**Conclusion.** An assessment of physical parameters in smokers revealed a negative impact of tobacco and e-cigarettes on the cardiovascular system, namely on heart rate, regulation of cardiovascular system activity, adaptation mechanisms, which was likely to increase with smoking history.

**Key words:** tobacco smoking, e-cigarettes, physical characteristics, blood pressure, heart rate, vegetative index, Robinson index, cardiovascular system adaptive potential.

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

#### Author contributions

Research concept and design: Uryadova G.T., Rusetskaya N.Yu.

Literature search, participation in the study, data processing:

Uryadova G.T., Rusetskaya N.Yu.

Statistical data processing: Uryadova G.T., Rusetskaya N.Yu.

Data analysis and interpretation: Uryadova G.T., Rusetskaya N.Yu.

Text writing and editing: Uryadova G.T., Rusetskaya N.Yu.

#### References

1. Ruitenbergh A., Skoog I., Ott A., Aevansson O., Wittman J.C., Lernfelt B., van Harskamp F., Hofman A., Breteler M.M. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001; 12 (1): 33–41.
2. Patterson C.J., Clarfield A.M. Diagnostic procedure for dementia. In: Emery V.O.B., Oxman T.E., Baltimore M.D., Johns Hopkins, eds. *Dementia. Prevention, differential diagnosis and nosology*. University Press; 2003: 61–85.
3. Arutyunov G.P. Kurenie kak faktor riska u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Chto delat' praktikuyushchemu vrachu segodnya i kak formirovat' standart na zavtra [Smoking as a risk factor in patients with cardiovascular diseases. What should a practitioner do today and how to create a future standard]. *Serdtse*. 2003; 4 (4): 176–186 (in Russian).
4. Baevskiy R.M., Berseneva A.P. *Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma i risk razvitiya zabolevaniy* [Assessment of the body's adaptive capabilities and disease risks]. Moscow: Meditsina; 1997. 236 (in Russian).
5. Skvortsova E.S. Rasprostranennost' i osnovnye motivy kureniya sredi gorodskikh starsheklassnikov v Rossiyskoy Federatsii v 2010–2011 gg [Prevalence and main motives for smoking among urban senior pupils in the Russian Federation in 2010–2011]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2016; 19 (1): 44–50 (in Russian).
6. Sukhanov A.V., Denisova D.V., Pilipenko P.I., Gafarov V.V. Tabakokurenie i sostoyanie kognitivnykh funktsiy u podrostkov: populyatsionnoe issledovanie [Tobacco smoking and cognitive functioning in adolescents: A population study]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy*. 2022; 11 (1): 49–55 (in Russian).

7. GOST R 58109–2018. *Zhidkosti dlya elektronnykh sistem dostavki nikotina* [Liquids for e-cigarettes]. Moscow: Standartinform; 2018. 11 (in Russian).
8. Kazanskiy A.A., Larionova A.N., Medvedeva V.V., Sadovikova E.S., Bikbaeva M.V., Fefelova E.V. Izuchenie vozmozhnostey instrumental'nykh metodov obsledovaniya serdechno-sosudistoy sistemy v diagnostike sostoyaniya sistemy gemostaza [Studying the capabilities of instrumental methods for cardiovascular system examining in diagnosing the hemostatic system state]. *Meditsina zavtrashnego dnya: 15 mezhregional'naya nauchno-prakticheskaya konferentsiya studentov i molodykh uchenykh* [Medicine of tomorrow: Proceedings of the 15<sup>th</sup> interregional science-to-practice conference of students and young scientists]. Chita; 2016: 198–200 (in Russian).
9. Apanasenko G.L., Popova L.A. *Meditsinskaya valeologiya* [Medical valeology]. Rostov-on-Don: Feniks; 2000. 243 (in Russian).
10. Minvaleeva R.S. Vegetativnyy Indeks Kerdo: indeks dlya otsenki vegetativnogo tonusa, vychislyayemy iz dannykh krovoobrashcheniya [Vegetative Kerdo Index: Assessing vegetative tonus, calculated from blood circulation data]. *Sportivnaya meditsina*. 2009; 1 (2): 33–44 (in Russian).
11. Vorontsova M.V., Levchenko T.A. *Sotsial'no-bytovaya adaptatsiya detey i podrostkov s mnozhestvennymi narusheniyami v usloviyakh detskogo doma-internata* [Social and everyday adaptation of children and adolescents with multiple disabilities in a nursing home]. Taganrog: Izdatel' A.N. Stupin; 2014. 360 (in Russian).
12. Vershinin V.I., Pertsev N.V. *Planirovanie i matematicheskaya obrabotka rezul'tatov khimicheskogo eksperimenta: uchebnoe posobie* [Planning and mathematical processing of chemical experiments: Textbook]. Omsk: Izd-vo OmGU; 2005. 216 (in Russian).
13. Konradi G.P. *Regulyatsiya sosudistogo tonusa* [Regulation of vascular tone]. Leningrad: Nauka; 1973. 328 (in Russian).
14. Kondo T., Nakano Y., Adachi S., Murohara T. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2019; 83 (10): 1980–1985.
15. Richard J.C. Williams. Khronicheskoe vliyanie nikotina na chastoty serdechnykh sokrashcheniy [Chronic effects of nicotine on heart rate]. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy*. 2013; 1 (1): 20–28 (in Russian).
16. Brin V.B., Zakharov Yu.M., Mazing Yu.A., Nedospasov V.O., Pyatin V.F., Tkachenko B.I. *Normal'naya fiziologiya: uchebnyk* [Normal physiology: Textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 688 (in Russian).
17. Lebedev A.V., Rubanovich V.B., Ayzman N.I., Ayzman R.I. Morfofunktsional'nye osobennosti studentov pervogo kursa pedagogicheskogo vuza [Morphofunctional characteristics of first-year students at a pedagogical university]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2014; 1 (17): 128–141 (in Russian).
18. Kazin E.M. *Osnovy individual'nogo zdorov'ya cheloveka: vvedenie v obshchuyu i prikladnyuyu valeologiyu* [Fundamentals of individual human health: Introduction to general and applied valeology]. Moscow: Vldos; 2000. 188 (in Russian).
19. Moheimani R.S., Bhetraratana M., Peters K.M., Yang B.K., Yin F., Gornbein J., Araujo J.A., Middlekauff H.R. Sympathomimetic effects of acute e-cigarette use: role of nicotine and non-nicotine constituents. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6 (9): e006579.
20. Middlekauff H.R. Cardiovascular impact of electronic-cigarette use Trends. *Cardiovascular Medicine*. 2020; 30 (3): 133–140.
21. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Druzhinina N.A., Mokhammad L.N. Kurenie elektronnykh sigaret (veyping) i markery porazheniya sosudistoy stenki u lits molodogo vozrasta bez serdechno-sosudistykh zabolevaniy [E-cigarette smoking (vaping) and markers of vascular wall damage in young subjects without cardiovascular disease]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2021; 17 (4): 521–527 (in Russian).
22. Poverennova I.E., Zakharov A.V. Vegetativnaya disfunktsiya – aktual'naya problema sovremennosti [Autonomic dysfunction as a current problem]. *Sovremennaya terapiya i profilaktika vegeto-sosudistoy distonii. Remedium Privolzh'e*. 2014; 8 (128): 17–21 (in Russian).

Received September 25, 2023; accepted March 06, 2024.

### Information about the authors

**Uryadova Galina Timofeevna**, Teaching Assistant, Chair of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russia, Saratov, Bol'shaya Kazach'ya St., 112; e-mail: [eni\\_galina@mail.ru](mailto:eni_galina@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-9028>.

**Rusetskaya Natal'ya Yur'evna**, Doctor of Sciences (Biology), Associate Professor, Head of the Chair of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russia, Saratov, Bol'shaya Kazach'ya St., 112; e-mail: [rusetskayanu@yandex.ru](mailto:rusetskayanu@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0121-1112>.

### For citation

Uryadova G.T., Rusetskaya N.Yu. Vliyanie tabachnykh izdeliy i elektronnykh kuritel'nykh ustroystv na regulyatsiyu serdechnogo ritma i serdechno-sosudistuyu sistemu kuril'shchikov [Effect of tobacco and electronic cigarettes on heart rate and cardiovascular system in smokers]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 2: 119–127. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-119-127 (in Russian).

УДК 664.641/642

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-128-142

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ ПРИ ПОВЫШЕННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

А.И. Андриянов<sup>1</sup>, Е.В. Кравченко<sup>1</sup>, Г.А. Смирнова<sup>1</sup>, А.А. Михайлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»  
Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ООО «ПротэнФарма», г. Москва, Россия

*В статье в качестве материала исследования использованы отечественные и зарубежные публикации из базы данных Национальной медицинской библиотеки США (US National Library of Medicine) Medline и поисковой системы PubMed. Показано, что питание лиц, испытывающих повышенные физические нагрузки, может быть усовершенствовано путем включения в рацион функциональных пищевых продуктов. Приведены результаты изучения использования этих продуктов лицами, чья профессиональная деятельность связана с повышенными физическими нагрузками. Выявлено их положительное влияние на снижение утомляемости и восстановление физической работоспособности на фоне чрезмерных физических нагрузок. Включение в рационы функциональных пищевых продуктов признано одним из перспективных направлений совершенствования питания военнослужащих. Доказано, что данные продукты способствуют укреплению иммунитета, повышению выносливости, физической и когнитивной работоспособности в период боевого стресса и улучшению процессов адаптации в экстремальных условиях.*

**Ключевые слова:** функциональный пищевой продукт, функциональный пищевой ингредиент, рационы питания, физическая работоспособность, повышенная физическая нагрузка.

**Введение.** Образ жизни и питание являются важнейшими факторами, обеспечивающими здоровье человека, его способность к труду, устойчивость к внешним неблагоприятным воздействиям и, в конечном итоге, определяющими качество жизни и ее продолжительность. Потребности в макро- и микронутриентах у разных групп людей существенно отличаются в зависимости от возраста, пола, уровня физической активности и др.

В настоящее время совершенствование питания является одним из основных направлений обеспечения общей системы жизнеобеспечения различных категорий населения, в т.ч. спортсменов высших категорий и военнослужащих, которые испытывают в результате своей профессиональной деятельности повышенные физические нагрузки. Значительные нагрузки, которым подвергаются военнослужащие в ходе определенных видов военно-профессиональной деятельности (напри-

мер, длительных маршей на транспортных средствах и в пешем порядке), приводят к острой необходимости быстрого восстановления физической работоспособности [1]. Особые физиологические условия при повышенных физических нагрузках обуславливают появление дополнительных потребностей в пищевых веществах, в частности в белке и основных макро- и микронутриентах.

Известно, что для поддержания функций организма человека при экстремальных воздействиях и сохранения возможности его профессиональной деятельности обычно используются технические, организационные, психофизиологические и фармакологические методы коррекции. Однако специалисты в целях профилактики развития дезадаптационных расстройств и ускоренного восстановления функционального состояния и работоспособности человека предлагают использовать естественный путь поступления в его орга-

низм необходимых полноценных нутриентов и биологически активных компонентов в составе функциональных продуктов питания [2].

**Цель исследования.** Изучение перспектив применения функциональных продуктов питания в рационах различных категорий населения, в т.ч. военнослужащих, испытывающих в результате своей профессиональной деятельности повышенные физические нагрузки.

**Материалы и методы.** В качестве материала исследования использовались отечественные и зарубежные публикации, содержащиеся в базах данных Национальной медицинской библиотеки США (US National Library of Medicine) Medline и поисковой системе PubMed.

**Результаты и обсуждение.** Для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма при интенсивных нагрузках необходимо рациональное питание (адекватная энергетическая ценность, разнообразие, легкая усвояемость и небольшой объем суточного рациона). Правильный режим приема пищи покрывает энергетические затраты, повышает работоспособность организма и ускоряет течение восстановительных процессов. При организации питания следует учитывать химический состав продуктов, их количественные пропорции, способ кулинарной обработки, режим приема пищи и т.д.

Восстановление после интенсивных физических нагрузок – сложный и разносторонний процесс, течение которого зависит от множества факторов. Безусловно, наибольший эффект дает комплексное использование восстановительных средств, что позволяет одновременно устранить как нервный, так и физический компоненты утомления. Медико-биологические средства восстановления занимают в этой системе не последнее место и качественно дополняют основные методы.

Главным при выборе любого рациона является учет биохимических закономерностей обмена веществ, обусловленных объемом, интенсивностью и характером физических нагрузок, а также закономерностей усвоения (ассимиляции) пищевых веществ в организме здорового человека [3].

Действующими в Вооруженных силах Российской Федерации нормативами энергетической ценности питания при повышенных физических нагрузках не предусмотрено обеспечение организма дополнительным питанием. Поэтому необходимо рассмотреть возможность включения в рацион источника, восполняющего потери необходимых питательных веществ, в виде функционального пищевого продукта (ФПП) с достаточным количеством легкоусвояемых белков и особенно незаменимых аминокислот, а также других биологически активных веществ, способствующих ускорению восстановления функционального состояния организма после интенсивных физических нагрузок.

Определение функционального пищевого продукта приведено в ГОСТ Р 52349-2005, согласно которому ФПП – это пищевой продукт, предназначенный для систематического употребления в составе пищевых рационов всеми возрастными группами здорового населения, снижающий риск развития заболеваний, связанных с питанием, сохраняющий и улучшающий здоровье за счет наличия в его составе физиологически активных функциональных пищевых ингредиентов.

ФПП обладает научно обоснованными и подтвержденными свойствами предотвращать или восполнять в организме человека дефицит питательных веществ. Меняя содержание и соотношение поступающих с ФПП определенных пищевых компонентов, можно регулировать многие метаболические процессы, происходящие в органах и тканях, что должно приводить к положительной модификации физиологических функций организма, снижению действия повреждающих факторов, восстановлению баланса между окружающей и внутренней средой организма, уменьшению проявления симптомов дезадаптации. ФПП влияет на организм через прямое или опосредованное воздействие на клеточные и ядерные рецепторы, гормонально-ферментные системы, процессы всасывания и выделения, тем самым катализируя или ингибируя соответствующие обменные процессы [4, 5].

К категории ФПП относятся:

– продукты питания, естественно содер-

жащие требуемые количества функционального ингредиента или группы функциональных ингредиентов;

– натуральные продукты, дополнительно обогащенные каким-либо функциональным ингредиентом или группой функциональных ингредиентов;

– натуральные продукты, из которых удален компонент, препятствующий проявлению физиологической активности присутствующих в них функциональных ингредиентов;

– натуральные продукты, в которых исходные потенциальные функциональные ингредиенты модифицированы таким образом, что они начинают проявлять свою физиологическую активность или эта активность усиливается;

– натуральные пищевые продукты, в которых в результате тех или иных модификаций биоусвояемость входящих в них функциональных ингредиентов увеличивается [6].

Профилактическое действие ФПП проявляется как повышение физической выносливости, иммунитета и улучшение функции пищеварения. К наиболее разработанным ФПП относятся пищевые продукты, обогащенные пищевыми волокнами (пребиотиками), бифидо- и лактобактериями (пробиотиками), антиоксидантами, витаминами (А, Е, С, бета-каротин), минеральными веществами (кальций, магний и др.), микроэлементами (железо, цинк, фтор, селен и др.) и флавоноидами (катехины, лейкоантоцианы, флаваноны, антоцианидины и антоцианы, флавоны и др.) [7–9].

В настоящее время отсутствует единая, признанная классификация ФПП. Приводим наиболее, как нам кажется, удачную попытку классифицировать ФПП, предпринятую доктором медицинских наук профессором Е.Б. Шустовым [10]:

1. Заменители материнского молока и детского питания при непереносимости отдельных пищевых компонентов.

2. Жидкие концентраты для приготовления напитков с общеукрепляющим и специальным действием.

3. Сухие витаминизированные напитки на основе плодово-ягодных и овощных соков,

дополнительно содержащие экстракты лекарственных растений или лекарственные вещества в сниженных дозировках по сравнению с терапевтическими.

4. Лечебно-оздоровительные кисели.

5. Каши, крупы и другие продукты для оздоровительного питания, содержащие дополнительные источники витаминов, микроэлементов, ферментов, пищевых волокон или исключают отдельные пищевые компоненты при их непереносимости.

6. Низкокалорийные пищевые коктейли для снижения веса, заменяющие прием пищи.

7. Белковые, углеводно-белковые, витаминизированные коктейли для спортивного питания и функционального питания ослабленных (истощенных) лиц.

8. Смеси энтерального питания для больных.

9. Диетические фитокомплексы (сухие фитосупы для больных, фитосоусы и приправы на основе измельченных лекарственных растений, гидробионтов или их экстрактов).

10. Лечебные вина, настоянные на лекарственных травах.

11. Джеммы, конфитюры на основе лекарственных растений и витаминных компонентов.

12. Специализированные чайные напитки и заменители кофе для больных хроническими заболеваниями.

13. Салатные оздоровительные масла, дополнительно насыщенные антиоксидантами, ликопином, фитостеринами, другими концентрированными жирорастворимыми активными компонентами.

Однако данная классификация основана на технологических свойствах и формах выпуска ФПП с некоторой расшифровкой конкретной области применения, поэтому необходимо как можно теснее сблизить классификацию биологически активных продуктов (БАД) и ФПП, так как они очень близки с точки зрения их применения.

Специалистами Института питания РАМН предлагается следующая классификация БАД по их функциональному (преимущественному) действию [11]:

1. Источники витаминов, минеральных элементов, других пищевых веществ (нутрицевтики).
2. Антиоксиданты.
3. Применяемые при контроле массы тела.
4. Стимулирующие функциональную активность отдельных органов и систем.
5. Стимулирующие заживление костных травм.
6. Антистрессового действия, оказывающие легкий снотворный и седативный эффекты.
7. Тонизирующего действия.
8. Для нормализации функции кишечника, пищеварения, желчеотделения.
9. Общеоздоравливающего действия, в т.ч. гериатрического назначения.
10. Нормализаторы состава микрофлоры толстого кишечника (эубиотики).

Таким образом, пищевые продукты, обогащенные БАД, будут иметь свойственную им функциональную направленность.

Однако существует и различие. Концентрация действующего функционального начала в БАД может значительно (иногда в десятки раз) превышать физиологически требуемые потребности, поэтому они обычно назначаются курсами и принимаются в течение определенного времени.

Принципиальным различием между ФПП и БАД к пище является форма, в которой недостающие организму человека функциональные ингредиенты доставляются в организм: если в виде препарата или добавки, схожей с лекарством для орального применения (таблетки, капсулы, порошки и т.д.), то следует говорить о БАД, если в форме традиционного питательного продукта, то речь идет о ФПП.

Пищевой продукт становится функциональным за счет добавления в его состав функциональных пищевых ингредиентов.

Согласно ГОСТ Р 54059–2010, функциональный пищевой ингредиент (ФПИ) – это живые микроорганизмы, вещество или комплекс веществ животного, растительного, микробиологического, минерального происхождения или идентичные натуральным, входящие в состав ФПП в количестве не менее

15 % от суточной физиологической потребности в расчете на одну порцию продукта, обладающие способностью оказывать научно обоснованный и подтвержденный эффект на одну или несколько физиологических функций, процессы обмена веществ в организме человека при систематическом употреблении.

Концентрации функциональных ингредиентов в ФПП, оказывающих регулирующее действие на функции и реакции человека, близки к оптимальным физиологическим, и поэтому такие продукты могут приниматься неопределенно долго. Как правило, пищевой продукт может быть отнесен в разряд ФПП, если содержание в нем биоусвояемого функционального действующего ингредиента находится в пределах 10–50 % от средней суточной потребности в соответствующем нутриенте [12].

Однако в некоторых источниках в соответствии с мировой практикой продукт считается функциональным, если регламентированное содержание микронутриентов в нем достаточно для удовлетворения (при обычном уровне потребления) 25–50 % среднесуточной потребности в этих компонентах [13].

Обычно ФПП производят с определенным востребованным химическим составом, что дает возможность целенаправленно применять их для восстановления нарушенных функций. Они обладают выраженным действием, регулирующим отдельные процессы в организме: усиливают механизм биологической защиты, предупреждают определенное заболевание, контролируют физическое и душевное состояние, замедляют старение [14].

На сегодняшнем этапе развития рынка эффективно используются семь основных видов функциональных ингредиентов:

- 1) пищевые волокна – растворимые и нерастворимые;
- 2) витамины (А, группа В, D и т.д.);
- 3) минеральные вещества (в т.ч. кальций, железо, йод и др.);
- 4) полиненасыщенные жиры (растительные масла, рыбий жир, жирные кислоты омега-3);
- 5) антиоксиданты (β-каротин, аскорбиновая кислота, альфа-токоферол);

6) пребиотики (фруктоолигосахариды, инулин, лактоза, молочная кислота и др.);

7) пробиотики (бифидобактерии, лактобактерии, дрожжи и даже высшие грибы).

При разработке нормативно-технической документации ФПП часто ошибочно называют лечебными или лечебно-профилактическими. Согласно Федеральному закону от 02.01.2000 № 29 «О качестве и безопасности пищевых продуктов» продукты, содержащие физиологически функциональные ингредиенты или БАДы к пище, не предназначены для лечения. При полноценном и профилактическом питании ФПП выступает в качестве диетического фона или дополнительного элемента к основному рациону. Такие продукты могут употреблять здоровые люди для профилактики в целях снижения риска развития заболеваний и обменных нарушений.

Основными критериями выбора пищевых микроингредиентов или природных источников биологически активных веществ являются:

1) высокая биоусвояемость пищевого функционального ингредиента в течение всего срока хранения обогащенного продукта;

2) оптимальная стоимость добавки;

3) приемлемые физико-химические свойства добавки (цвет, растворимость, размер частиц);

4) простая технология внесения добавок (сухое смешивание с продуктом, распыление на поверхность и т.д.);

5) отсутствие взаимодействия микронутриента с компонентами пищевой массы, приводящего к снижению содержания или усвояемости других пищевых веществ [15].

На текущий момент вполне осуществима разработка именно ФПП на основе использования функциональных пищевых ингредиентов. В условиях сохраняющегося эмбарго на ввоз в Россию ряда пищевых продуктов производство отечественных функциональных пищевых продуктов и ингредиентов имеет благоприятные перспективы и выгодно как производителю, так и потребителю [16–21].

Значительный опыт коррекции воздействия интенсивных физических нагрузок, а также восстановления организма после них накоплен в спортивной медицине. Ценность

этих данных обусловлена тем, что в спорте высоких достижений используются наиболее передовые приемы контроля физиологического состояния организма человека и самые точные методы измерения его параметров. Серьезным основанием для использования рекомендаций спортивной медицины в практике военного труда является большая роль физической подготовки в разных областях военной деятельности [22–24].

Сравнивая спорт и военно-профессиональную деятельность по уровням физических и нервно-психических нагрузок, американские специалисты оценивают нагрузки большинства военных специальностей выше уровня спортсменов-любителей, но ниже уровня представителей профессионального спорта. Спорт отличается от повседневной физической подготовки наличием соревновательного периода, когда спортсмены и спортивные коллективы соревнуются между собой, а напряженность их физических усилий является максимальной. Однако и учебно-боевая деятельность направлена на достижение таких результатов, какие в период ведения боевых действий обеспечили бы при прочих равных условиях преимущество над противоборствующей стороной. Таким образом, состязательный элемент присутствует в обоих случаях, но цены побед в них не сопоставимы [25–27].

В статье В.Г. Михайлова и соавт. показано, что использование пребиотиков в сочетании с витаминно-минеральным комплексом и адаптогенами на фоне чрезмерных физических нагрузок является эффективным средством повышения работоспособности у лиц опасных профессий [28].

Целесообразность применения аналогичного комплекса у военнослужащих, относящихся к IV группе физической активности (тяжелые физические нагрузки) или имеющих недостаточный или пониженный статус питания, показана также в ряде других наблюдений [29, 30].

Изучение зарубежного опыта военно-прикладных разработок в области питания военнослужащих показало, что в США существует продовольственная программа, в которой на-



ряду с использованием стандартных рационов имеется возможность их изменения с учетом географических и климатических условий [31–34]. Нормы довольствия и рационы в армиях НАТО относительно стабильны, однако ведется постоянная работа по их совершенствованию. Целесообразность включения в рационы функциональных пищевых продуктов, в т.ч. средств, нормализующих микробиом, доказана и признана одним из направлений совершенствования питания военнослужащих стран НАТО [35]. Изучение эффектов пробиотиков и пребиотиков в составе боевых рационов армии США подтвердило перспективность их применения. В частности, было установлено, что пробиотики и пребиотики способствуют сохранению здоровья путем профилактики инфекций и нормализации иммунитета, а также являются средством предупреждения диареи, связанной с применением антибиотиков [36, 37].

В настоящее время одной из важнейших в практике тренировки спортсменов различной квалификации и возраста становится проблема восстановления их работоспособности. Значительные нагрузки, которые переносят спортсмены, требуют поиска средств восстановления их работоспособности в условиях оптимизации тренировочного процесса, а также при подготовке к соревнованиям и в период их проведения. В современном спорте проблема восстановления так же важна, как и сама тренировка, поскольку невозможно достичь высоких результатов только за счет увеличения объема и интенсивности нагрузок [38].

Восстановление после интенсивных физических нагрузок в спорте – это сложный, разносторонний процесс, течение которого зависит от множества факторов. Поэтому практическое использование различных восстановительных средств в системе подготовки спортсменов является важным резервом для дальнейшего повышения эффективности тренировки, достижения высокого уровня подготовленности. Наибольший эффект дает комплексное использование восстановительных средств, что позволяет одновременно устранять как нервный, так и физический компоненты утомления.

Как было отмечено выше, для повышения биологической ценности ФПП возможно добавление комбинированных БАДов к пище, но в дозе, не превышающей 15 % от общей массы продукта. Они представляют собой сложные композиции для коррекции какой-либо определенной функции организма, включающие такие компоненты, как глюкоза, витамины и коферменты, электролиты, микроэлементы, АПФ, АТФ, креатин фосфат, тканевые экстракты, L-карнитин. Липидно-белково-углеводные смеси и многие другие являются одновременно продуктами питания и лекарственными средствами [39, 40].

При напряженных тренировочных нагрузках, особенно при 2–3 занятиях в день, для ускорения восстановительных и метаболических процессов рекомендуется включать в меню специальные пищевые препараты. К ним относятся спортивные напитки с белковым гидролизатом, белково-глюкозный шоколад, белковое печенье, белковый мармелад и др.

Следует помнить, что все продукты повышенной биологической ценности должны иметь антидопинговый сертификат.

Дополнительное питание – это питание, которое дополняет или заменяет отдельные приемы пищи. Появление и распространение в практике спорта продуктов повышенной биологической ценности (ППБЦ) вызвано рядом конкретных обстоятельств:

- при значительных суточных энергозатратах (6000–7000 ккал) у спортсменов нет возможности компенсировать их, так как не достает пластических веществ;

- не обеспечивается большая потребность в витаминах и минеральных веществах.

ППБЦ используют в практике спорта для решения следующих задач:

- питание на дистанции и между тренировками;

- ускорение процессов восстановления организма после тренировок и соревнований;

- поддержание водно-солевого обмена и терморегуляции;

- коррективная масса тела;

- направленное развитие мышечной массы спортсмена;

- снижение объема суточных рационов в период соревнований;
- изменение качественной ориентации суточного рациона в зависимости от направленности тренировочных нагрузок;
- индивидуализация питания;
- срочная коррекция несбалансированных суточных рационов;
- увеличение кратности питания в условиях многоразовых тренировок.

#### Достоинства ППБЦ:

- выраженная пищевая направленность;
- высокая пищевая плотность;
- гомогенность;
- разнообразие удобных форм приготовления и транспортировки;
- хорошие вкусовые качества;
- надежные гигиенические качества.

Специализированные продукты для спортсменов подразделяются на несколько групп:

1. Продукты с повышенным содержанием белка, к которым относятся сухие белковые продукты (СП-11 и «Синтез», содержащие 45 % белка), ацидофильный специализированный продукт (АСП-1, содержащий 35 % белка).
2. Белковые продукты, питательные смеси, обогащенные ПНЖК: халва «Бодрость», орехово-белковый концентрат.
3. Белковые продукты, обогащенные железом: «Ферротон», халва «Бодрость».
4. Углеводно-минеральные напитки: «Олимпия», «Спартакиада», «Виктория» и др.
5. Продукты, применяемые при коррекции массы тела спортсмена: гипокалорийный продукт «Регмасс».

Суточное количество ППБЦ не должно превышать 100–150 г. Общая продолжительность приема ППБЦ в годичном цикле подготовки – не более 3–4 мес.

Отечественный опыт свидетельствует, что, по-видимому, наиболее рациональным способом решения проблемы дефицита питания (или частичного голодания) является выпуск функциональных продуктов, обогащенных необходимыми ингредиентами.

В статье группы авторов проведен анализ включения в повседневный рацион питания лиц, относящихся к IV группе интенсивности труда (военнослужащие), функциональных

продуктов. Результаты показали, что высокое содержание аминокислот, белков, углеводов, минералов, витаминов и других биологически активных веществ в функциональных продуктах обосновывает целесообразность их включения в рацион питания военнослужащих, деятельность которых связана с экстремальными условиями [41].

При выполнении боевых задач величины суточных энергозатрат военнослужащих могут существенно превышать энергетическую ценность как общевойскового пайка (4200 ккал), так и индивидуального рациона питания (4200 ккал). При подобном дефиците энергии у военнослужащих развивается чувство голода, в возникновении которого, по современным представлениям, решающую роль играет количество глюкозы, растворенной в крови. В норме независимо от качества потребляемой пищи содержание глюкозы в крови поддерживается в пределах 4,1–5,9 ммоль/л. В подобной ситуации спортсмены применяют такие продукты спортивного питания, как спортивные батончики, среди которых многочисленную группу составляют энергетические спортивные батончики, содержащие большое количество углеводов и малую долю жиров и белков. Продукты спортивного питания, перспективные для улучшения физической подготовки военнослужащих, имеют государственное регистрационное свидетельство Роспотребнадзора, что позволяет рассматривать их как безопасное и укрепляющее здоровье средство. Формально они дороже обычных пищевых продуктов, но если оценивать их эффективность по количеству усвоенных, а не потребленных питательных веществ, то включение продуктов спортивного питания в рацион военнослужащих следует рассматривать как один из экономичных способов улучшения войскового питания [42].

ФПП должны содержать в сбалансированном количестве белки, жиры, углеводы, минеральные вещества, витамины и другие ФПИ. ФПП разделяют на натуральные и искусственные. Первые сами по себе содержат ФПИ, вторые приобрели такие свойства вследствие специальной технологической обработки. Функциональные особенности ФПП в значитель-

ной мере определяются биологическими свойствами ФПИ, которые входят в их состав. Они не должны снижать питательной ценности пищевых продуктов, должны быть безопасными с точки зрения сбалансированного питания и полезными для здоровья [43, 44].

**Заключение.** Использование ФПП является одним из перспективных путей решения важной и социально значимой задачи восполнения дефицитов макро- и микронутриентов в организме, так как их недостаток и воздействие неблагоприятных факторов внешней среды приводят к снижению работоспособности, а также к удлинению процессов восстановления. В особенности это актуально для военнослужащих, профессиональная деятельность которых требует как высокой физической подготовки, так и психоэмоциональной отдачи.

Отечественный и зарубежный опыт использования ФПП в рационах питания различных категорий населения показал перспективность их применения в качестве средства, способствующего укреплению здоровья и повышению профессиональной работоспособности лиц, испытывающих физические нагрузки.

Опыт использования ФПП в практике спорта высоких достижений можно экстраполировать на деятельность военнослужащих, испытывающих интенсивные физические нагрузки.

Использование ФПП в рационе военнослужащих позволит повысить трудо- и боеготовность, а также ускорить восстановление функционального состояния организма после длительных физических нагрузок.

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

#### Вклад авторов

Концепция: Андриянов А.И.

Литературный поиск: Кравченко Е.В., Смирнова Г.А., Михайлов А.А.

Написание, подготовка первоначального проекта: Кравченко Е.В., Смирнова Г.А.

Написание и редактирование текста: Кравченко Е.В., Смирнова Г.А.

#### Литература

1. Лушневский А.К., Гавроник В.И., Руденик В.В. Основы физической подготовки военнослужащих: учебно-методическое пособие. Минск: ГУ «РУМЦ ФАН»; 2011. 320.
2. Новиков В.С., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Функциональное питание человека при экстремальных воздействиях. СПб.: Политехника-принт; 2017. 346.
3. Кутасин А.Н., Морозова Н.В., Устюхова Н.Н. Средства восстановления работоспособности спортсмена после физических нагрузок: учебно-методическое пособие. Нижний Новгород: Изд-во ННГУ; 2019. 54.
4. Фролова Н.А., Шкрабтак Н.В., Гужель Ю.А., Праскова Ю.А. Функциональные продукты питания. Благовещенск: Амурский государственный университет; 2021. 224.
5. Тутельян В.А., Попова Т.С. Новые стратегии в лечебном питании. М.: Медицина; 2002. 135.
6. Roberfroid M.B. Global view on functional foods: European perspectives. *British J. Nutrition.* 2002; 88 (2): 133–138.
7. МР 2.3.1.1915-04. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ: методические рекомендации. М.: Минздрав России. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037560?ysclid=lmorbqoqqf750346211&section=text> (дата обращения: 16.10.2023).
8. МР 2.3.1.0253-21. 2.3.1. Гигиена питания. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации. М.: Минздрав России. URL: <https://sudact.ru/law/mr-2310253-21-231-gigiena-gigiena-pitaniia-ratsionalnoe/?ysclid=lmopxyb873552978265> (дата обращения: 16.10.2023).
9. Шевченко Н.П., Каледина М.В., Волощенко Л.В., Байдина И.А., Федосова А.Н. Функциональные продукты питания: от теории к практике. Майский: Белгородский государственный аграрный университет им. В.Я. Горина; 2020. 288.

10. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н. Обоснование направлений коррекции функционального состояния спортсменов исходя из методологии экстремальных состояний. Биомедицина. 2013; 3: 26–35.
11. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П. Биологически активные и пищевые добавки. Оценка эффективности и безопасности: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ; 2020. 56.
12. Сокол Н.В., Храмова Н.С., Гайдукова О.П. Как сделать простой продукт функциональным. Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2007; 31 (7): 27–38. URL: <http://ej.kubagro.ru/2007/07/pdf/08.pdf> (дата обращения: 10.10.2023).
13. Павлова Г.В., Ботникова Е.А., Бывальцева В.А. Функциональные продукты в питании человека: перспективы и рекомендации по использованию. Концепт. 2016; 10. URL: <http://e-koncept.ru/2016/16227.htm> (дата обращения: 10.10.2023).
14. Глухова А.И., Шичкина Е.В. Функциональные продукты питания – новое направление пищевых технологий. Материалы IV Международной студенческой электронной научной конференции «Студенческий научный форум-2012». Москва; 2012. URL: <https://scienceforum.ru/2012/article/2012001046?ysclid=lo08qijxnq616484990> (дата обращения: 14.10.2023).
15. Шатнюк Л.Н. Пищевые микроингредиенты в создании продуктов здорового питания. Пищевые ингредиенты. 2005; 2: 18–22.
16. Новокишанова А.Л. Об актуальности создания специализированных и функциональных пищевых продуктов. Технологии и продукты здорового питания: сборник статей XII Национальной научно-практической конференции с международным участием. 17–18 декабря 2020 г. Саратов; 2021: 502–505.
17. Корнен Н.Н. Методологические подходы к созданию продуктов здорового питания. Вопросы питания. 2015; 1 (84): 95–99.
18. Сапалева А.Н., Витковская В.П. Функциональные продукты питания – своевременная необходимость. Горинские чтения. Инновационные решения для АПК: материалы Международной студенческой научной конференции. 29–30 марта 2022 г. Майский: Белгородский государственный аграрный университет им. В.Я. Горина; 2022; 2: 117–118.
19. Строчков М.А. Функциональные продукты питания: миф или необходимость? Горинские чтения. Инновационные решения для АПК: материалы Международной студенческой научной конференции. 18–19 марта 2020 г. Майский: Белгородский государственный аграрный университет им. В.Я. Горина; 2020; 2: 386.
20. Долматова И.А., Латыпова С.Ш. Продукты функционального назначения в питании населения. Молодой ученый. 2016; 7 (111): 63–65.
21. Гайсина Д.А. Анализ ассортимента функциональных продуктов питания. E-Scio. 2020; 2 (41): 94–100.
22. Лопатин С.А., Бокарев М.А., Дергачев В.Б., Бокарев М.М., Киреев И.О. Роль пищевого фактора в физической подготовке военнослужащих. Актуальные вопросы в педагогических, медико-биологических и психологических аспектах физической культуры и спорта: межвузовский сборник научных статей межвузовской научно-практической конференции памяти олимпийского чемпиона Н.В. Пузанова. Санкт-Петербург; 2022: 127–134.
23. Pedersen A.N., Kondrup J., Borsheim E. Health effects of protein intake in healthy adults: a systematic literature review. Food Nutr Res. 2013; 57.
24. Вавилова М.А. Роль функциональных продуктов питания в жизни человека. Перспективные направления взаимодействия науки и общества в целях инновационного развития: сборник статей Международной научно-практической конференции. 9 марта 2020 г. Воронеж: ООО «ОМЕГА САЙНС»; 2020: 22–24.
25. Patricia A. Deuster, Teresa Kemmer, Lori Tubbs, Stacey Zeno, Christiane Minnick. The Special Operations Forces Nutrition Guide. Independently Published. Progressiv Management; 2020: 369.
26. Емельянова М.С. Роль питания у занимающихся спортом для повышения работоспособности и эффективности роста мышц. Актуальные проблемы развития физической культуры, спорта и туризма в современных условиях: сборник научных трудов 5-й Международной молодежной научно-практической конференции. 30 марта 2020 г. Курск: Юго-Западный государственный университет; 2020: 94–98.

27. *Сбитнева О.А.* Значимость физических нагрузок и питания в повышении уровня физической подготовленности. Гуманитарный научный вестник. 2021; 9: 64–68. DOI: 10.5281/zenodo.5543847.
28. *Михайлов В.Г., Варлачев А.В., Чумаков Н.В.* Исследование эффективности применения витаминно-минерального-аминокислотного комплекса для коррекции физической работоспособности лиц опасных профессий. Военно-медицинский журнал. 2012; 4: 75–76.
29. *Трофимов С.А.* Оптимизация рациона питания военнослужащих по призыву на основе изучения особенностей военного труда: дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2011. URL: <http://www.trofimov.ru/downloads/disser.pdf> (дата обращения: 17.10.2023).
30. *Коротунов Ю.В.* Гигиенические особенности комплекса мероприятий по коррекции статуса питания военнослужащих, имеющих белково-энергетическую недостаточность: дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2002. URL: <http://www.korotunov.ru/downloads/disser.pdf>. (дата обращения: 17.10.2023).
31. *Субботина Т.И., Смирнова Г.А., Кравченко Е.В., Андриянов А.И., Сметанин А.Л.* Перспективы применения пробиотиков и пребиотиков в рационах питания военнослужащих в экстремальных условиях. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022; 24 (1): 189–197.
32. *Weis T.* Fossil energy and biophysical roots of the food crisis. In: Clapp J., Cohen M.J., eds. *The Global Food Crisis: Governance Challenges and Opportunities*. 2009: 145–160.
33. *Jones P.J., Jew S.* Functional food development: concept to reality. Trends Food Sci. Tech. 2007; 18: 387.
34. *Katan M.B., De Roos N.M.* Promises and problems of functional foods. Crit. Rev. Food Sci. 2004; 44: 369.
35. USA army Natick soldier research, development and engineering center. URL: [http://www.ebm-pubs.com/GFS/GFSdata/2019GFSAlmanac/27DoDCombatFeeding Directorate.pdf](http://www.ebm-pubs.com/GFS/GFSdata/2019GFSAlmanac/27DoDCombatFeeding%20Directorate.pdf) (дата обращения: 18.09.2023).
36. *Lavelle A., Hoffmann T.W., Pham H.-P., Langella P., Guédon E., Sokol H.* Baseline microbiota composition modulates antibiotic-mediated effects on the gut microbiota and host. Microbiome. 2019; 7; 1: 1–13. DOI: 10.1186/s40168-019-0725-3.
37. *Иванова Л.А., Крылов И.А., Лунатова Т.В.* Применение пробиотиков в функциональных продуктах питания. Научный аспект. 2023; 15 (6): 1886–1893.
38. *Альхамова Г.К., Мазаев А.Н., Ребезов Я.М., Шель И.А., Зинина О.В.* Продукты функционального назначения. Молодой ученый. 2014; 12 (71): 62–65.
39. *Кутасин А.Н., Морозова Н.В., Устюхова Н.Н.* Средства восстановления работоспособности спортсмена после физических нагрузок: учебно-методическое пособие. Нижний Новгород: Изд-во ННГУ; 2019. 54.
40. *Штерман С.В.* Продукты спортивного питания. М.; 2017. 482.
41. *Цыганова Т.Б., Темираев Р.Б., Цалоева М.Р.* Перспективы включения функциональных продуктов в рацион питания военнослужащих как факторов адаптации организма к экстремальным условиям несения службы. Известия Кабардино-Балкарского государственного аграрного университета им. В.М. Кокова. 2023; 2 (40): 138–146. DOI: 10.55196/2411-3492-2023-2-40-138-146.
42. *Новоселов С.А., Кузнецов С.М., Лопатин С.А.* Перспективы применения продуктов спортивного питания для улучшения физической подготовки военнослужащих. Известия Российской военно-медицинской академии. 2019; 38 (S3): 157–161.
43. *Андриянов А.И., Кравченко Е.В., Кузьмин С.Г., Лазаренко Л.П., Коростелева О.Г., Сметанин А.Л., Дарьина Н.И., Коновалова И.А.* Состояние и перспективы использования функциональных пищевых продуктов в питании населения и военнослужащих. Морская медицина. 2020; 6 (1): 27–38. DOI: 10.22328/2413-5747-2020-6-1-43-55.
44. *Бакашева М.К., Сухов С.В.* Биологически активные добавки и допинг-контроль. Алматы; 2017. 44.

Поступила в редакцию 30.11.2023; принята 09.02.2024.

#### Авторский коллектив

**Андриянов Антон Игоревич** – кандидат медицинских наук, начальник НИО, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. 194009, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: [airdoctor@mail.ru](mailto:airdoctor@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4127-414X>.

**Кравченко Елена Владимировна** – старший научный сотрудник, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. 194009, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: helenkrav72@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6735-3466>.

**Смирнова Галина Алексеевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. 194009, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: smirnova2006@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9396-5474>.

**Михайлов Андрей Андреевич** – генеральный директор, ООО «ПротэнФарма». 107113, Россия, г. Москва, ул. Шумкина, 20, строение 1; e-mail: protenfarma@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5257-2479>.

### Образец цитирования

Андриянов А.И., Кравченко Е.В., Смирнова Г.А., Михайлов А.А. Перспективы применения функциональных пищевых продуктов при повышенных физических нагрузках. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 2: 128–142. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-128-142.

## FUNCTIONAL FOOD PROSPECTS FOR INCREASED EXERCISE

A.I. Andriyanov<sup>1</sup>, E.V. Kravchenko<sup>1</sup>, G.A. Smirnova<sup>1</sup>, A.A. Mikhaylov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov,  
Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> ProtenPharma, Moscow, Russia

*The article analyzes Russian and foreign publications from Medline, the US National Library of Medicine, and PubMed, a biomedical and life sciences database. It is indicated that people under increased physical activity can improve their diet by taking functional foods. The paper describes the impact of functional foods on the health of people whose occupation is associated with increased physical activity. Functional foods are supposed to reduce fatigue and restore physical performance under excessive physical exertion. Functional foods are recognized to be beneficial if included in the military nutrition. It has been proven that functional foods boost the immune system, improve stamina, adaptive processes under extreme conditions, physical and cognitive performance under combat stress.*

**Key words:** functional food, functional food ingredient, diets, physical performance, increased physical activity.

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

### Author contributions

Research concept and design: Andriyanov A.I.

Literature search: Kravchenko E.V., Smirnova G.A., Mikhaylov A.A.

Preparing and writing the first draft: Kravchenko E.V., Smirnova G.A.

Text writing and editing: Kravchenko E.V., Smirnova G.A.

### References

1. Lushnevskiy A.K., Gavronik V.I., Rudenik V.V. *Osnovy fizicheskoy podgotovki voennosluzhashchikh: uchebno-metodicheskoe posobie* [Basics of physical training for military personnel: Educational and methodological manual]. Minsk: GU «RUMTs FAN»; 2011. 320 (in Russian).
2. Novikov V.S., Karkishchenko V.N., Shustov E.B. *Funktsional'noe pitanie cheloveka pri ekstremal'nykh vozdeystviyakh* [Functional nutrition under extreme conditions]. St. Petersburg: Politekhnik-a-print; 2017. 346 (in Russian).

3. Kutasin A.N., Morozova N.V., Ustyukhova N.N. *Sredstva vosstanovleniya rabotosposobnosti sportsmena posle fizicheskikh nagruzok: uchebno-metodicheskoe posobie* [Restoring athlete performance after physical exertion: Educational and methodological manual]. Nizhniy Novgorod: Izd-vo NNGU; 2019. 54 (in Russian).
4. Frolova N.A., Shkrabtak N.V., Guzhel' Yu.A., Praskova Yu.A. *Funktsional'nye produkty pitaniya* [Functional foods]. Blagoveshchensk: Amurskiy gosudarstvennyy universitet; 2021. 224 (in Russian).
5. Tutel'yan V.A., Popova T.S. *Novye strategii v lechebnom pitanii* [New strategies in clinical nutrition]. Moscow: Meditsina; 2002. 135 (in Russian).
6. Roberfroid M.B. Global view on functional foods: European perspectives. *British J. Nutrition*. 2002; 88 (2): 133–138.
7. *MR 2.3.1.1915-04. Rekomenduemye urovni potrebleniya pishchevykh i biologicheskii aktivnykh veshchestv: metodicheskie rekomendatsii* [Recommended consumption levels of food and biologically active substances: Guideline]. Moscow: Minzdrav Rossii. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200037560?ysclid=lmopbqqf750346211&section=text> (accessed: October 16, 2023) (in Russian).
8. *MR 2.3.1.0253-21. 2.3.1. Gigiena pitaniya. Ratsional'noe pitanie. Normy fiziologicheskikh potrebnykh v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiyskoy Federatsii: metodicheskie rekomendatsii* [Food hygiene. Balanced diet. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various population groups of the Russian Federation: Guideline]. Moscow: Minzdrav Rossii. Available at: <https://sudact.ru/law/mr-2310253-21-231-gigiena-gigiena-pitaniia-ratsionalnoe/?ysclid=lmopxyb873552978265> (accessed: October 16, 2023) (in Russian).
9. Shevchenko N.P., Kaledina M.V., Voloshchenko L.V., Baydina I.A., Fedosova A.N. *Funktsional'nye produkty pitaniya: ot teorii k praktike* [Functional foods: From theory to practice]. Mayskiy: Belgorodskiy gosudarstvennyy agrarnyy universitet im. V.Ya. Gorina; 2020. 288 (in Russian).
10. Shustov E.B., Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N. Obosnovanie napravleniy korrektsii funktsional'nogo sostoyaniya sportsmenov iskhodya iz metodologii ekstremal'nykh sostoyaniy [Justification of directions for correcting athlete functional state based on extreme state methodology]. *Biomeditsina*. 2013; 3: 26–35 (in Russian).
11. Illarionova E.A., Syrovatskiy I.P. *Biologicheskii aktivnye i pishchevye dobavki. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti: uchebnoe posobie* [Dietary and nutritional supplements. Efficacy and safety assessment: Manual]. Irkutsk: IGMU; 2020. 56 (in Russian).
12. Sokol N.V., Khramova N.S., Gaydukova O.P. Kak sdelat' prostoy produkt funktsional'nym [How to make a simple product functional]. *Politematicheskii setevoj elektronnyy nauchnyy zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2007; 31 (7): 27–38. Available at: <http://ej.kubagro.ru/2007/07/pdf/08.pdf> (accessed: October 10, 2023) (in Russian).
13. Pavlova G.V., Botnikova E.A., Byval'tseva V.A. *Funktsional'nye produkty v pitanii cheloveka: perspektivy i rekomendatsii po ispol'zovaniyu* [Functional foods in human diet: Prospects and recommendations]. Kontsept. 2016; 10. Available at: <http://e-koncept.ru/2016/16227.htm> (accessed: October 10, 2023) (in Russian).
14. Glukhova A.I., Shichkina E.V. Funktsional'nye produkty pitaniya – novoe napravlenie pishchevykh tekhnologiy [Functional foods as a new trend in food technology]. *Materialy IV Mezhdunarodnoy studentcheskoy elektronnoy nauchnoy konferentsii «Studentcheskiy nauchnyy forum-2012»* [Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Student Scientific e-Conference “Student Scientific Forum-2012”]. Moscow; 2012. Available at: <https://scienceforum.ru/2012/article/2012001046?ysclid=loo8qijxnq616484990> (accessed: October 14, 2023) (in Russian).
15. Shatnyuk L.N. Pishchevye mikroingredienty v sozdanii produktov zdorovogo pitaniya [Food microingredients in the development of healthy food products]. *Pishchevye ingredienty*. 2005; 2: 18–22 (in Russian).
16. Novokshanova A.L. Ob aktual'nosti sozdaniya spetsializirovannykh i funktsional'nykh pishchevykh produktov [On the relevance of developing specialized and functional food products]. *Tekhnologii i produkty zdorovogo pitaniya: sbornik statey XII Natsional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. 17–18 dekabrya 2020 g.* [Technologies and healthy food products: Proceedings of the 12<sup>th</sup> National science-to-practice conference with International participation. December 17–18, 2020]. Saratov; 2021: 502–505 (in Russian).
17. Kornen N.N. Metodologicheskie podkhody k sozdaniyu produktov zdorovogo pitaniya [Methodological approaches to healthy food development]. *Voprosy pitaniya*. 2015; 1 (84): 95–99 (in Russian).

18. Sapaleva A.N., Vitkovskaya V.P. Funktsional'nye produkty pitaniya – svoevremennaya neobkhodimost' [Functional food as a current necessity]. *Gorinskie chteniya. Innovatsionnye resheniya dlya APK: materialy Mezhdunarodnoy studencheskoy nauchnoy konferentsii. 29–30 marta 2022 g.* [Gorin readings. Innovative solutions for the agro-industrial complex: Proceedings of the International Student Scientific Conference. March 29–30, 2022]. Mayskiy: Belgorodskiy gosudarstvennyy agrarnyy universitet im. V.Ya. Gorina; 2022; 2: 117–118 (in Russian).
19. Stokov M.A. Funktsional'nye produkty pitaniya: mif ili neobkhodimost' [Functional foods: Myth or necessity]? *Gorinskie chteniya. Innovatsionnye resheniya dlya APK: materialy Mezhdunarodnoy studencheskoy nauchnoy konferentsii. 18–19 marta 2020 g.* [Gorin readings. Innovative solutions for the agro-industrial complex: Proceedings of the International Student Scientific Conference. March 18–19, 2020]. Mayskiy: Belgorodskiy gosudarstvennyy agrarnyy universitet im. V.Ya. Gorina; 2020; 2: 386 (in Russian).
20. Dolmatova I.A., Latypova S.Sh. *Produkty funktsional'nogo naznacheniya v pitanii naseleniya* [Functional foods in national nutrition]. *Molodoy uchenyy*. 2016; 7 (111): 63–65 (in Russian).
21. Gaysina D.A. *Analiz assortimenta funktsional'nykh produktov pitaniya* [Analysis of functional food assortment]. *E-Scio*. 2020; 2 (41): 94–100 (in Russian).
22. Lopatin S.A., Bokarev M.A., Dergachev V.B., Bokarev M.M., Kireev I.O. Rol' pishchevogo faktora v fizicheskoy podgotovke voennosluzhashchikh [Nutritional factor in the physical training of military personnel]. *Aktual'nye voprosy v pedagogicheskikh, mediko-biologicheskikh i psikhologicheskikh aspektakh fizicheskoy kul'tury i sporta: mezhvuzovskiy sbornik nauchnykh statey mezhvuzovskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii pamyati olimpiyskogo chempiona N.V. Puzanova* [Topical issues in pedagogical, medical, biological and psychological aspects of physical culture and sports: Proceedings of interuniversity science-to-practice conference in the memory of Olympic champion N.V. Puzanov]. St. Petersburg; 2022: 127–134 (in Russian).
23. Pedersen A.N., Kondrup J., Borsheim E. Health effects of protein intake in healthy adults: a systematic literature review. *Food Nutr Res*. 2013; 57.
24. Vavilova M.A. Rol' funktsional'nykh produktov pitaniya v zhizni cheloveka [Functional foods in human life]. *Perspektivnye napravleniya vzaimodeystviya nauki i obshchestva v tselyakh innovatsionnogo razvitiya: sbornik statey Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. 9 marta 2020 g.* [Promising trends of science and society interaction for innovative development: Proceedings of the International science-to-practice conference. March 9, 2020]. Voronezh: OOO «OMEGA SAYNS»; 2020: 22–24 (in Russian).
25. Patricia A. Deuster, Teresa Kemmer, Lori Tubbs, Stacey Zeno, Christiane Minnick. *The Special Operations Forces Nutrition Guide*. Independently Published. Progressiv Management; 2020: 369.
26. Emel'yanova M.S. Rol' pitaniya u zanimayushchikhsya sportom dlya povysheniya rabotosposobnosti i effektivnosti rosta myshts [Role of nutrition in athletes: performance incoordination and muscle growth]. *Aktual'nye problemy razvitiya fizicheskoy kul'tury, sporta i turizma v sovremennykh usloviyakh: sbornik nauchnykh trudov 5-y Mezhdunarodnoy molodezhnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. 30 marta 2020 g.* [Current problems in the development of physical culture, sports and tourism: Proceedings of the 5<sup>th</sup> International youth science-to-practice conference. March 30, 2020]. Kursk: Yugo-Zapadnyy gosudarstvennyy universitet; 2020: 94–98 (in Russian).
27. Sbitneva O.A. Znachimost' fizicheskikh nagruzok i pitaniya v povyshenii urovnya fizicheskoy podgotovlennosti [The importance of physical activity and nutrition in increasing the level of physical fitness]. *Gumanitarnyy nauchnyy vestnik*. 2021; 9: 64–68. DOI: 10.5281/zenodo.5543847 (in Russian).
28. Mikhaylov V.G., Varlachev A.V., Chumakov N.V. Issledovanie effektivnosti primeneniya vitaminno-mineral'nogo-aminokisloto-nogo kompleksa dlya korrektsii fizicheskoy rabotosposobnosti lits opasnykh professiy [Effectiveness of vitamin-mineral-amino acid complex in correcting physical performance of people in hazardous professions]. *Voенно-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 4: 75–76 (in Russian).
29. Trofimov S.A. *Optimizatsiya ratsiona pitaniya voennosluzhashchikh po prizyvu na osnove izucheniya osobennostey voennogo truda* [Optimization of conscript soldier diet according to the military service characteristics]: dis. ... kand. med. nauk. N. Novgorod; 2011. Available at: <http://www.trofimov.ru/downloads/disser.pdf> (accessed: October 17, 2023) (in Russian).
30. Korotunov Yu.V. *Gigienicheskie osobennosti kompleksa meropriyatiy po korrektsii statusa pitaniya voennosluzhashchikh, imeyushchikh belkovo-energeticheskuyu nedostatochnost'* [Hygienic features of correcting the nutritional status of military men with protein-energy deficiency]: dis. ... kand. med. nauk.



- N. Novgorod; 2002. Available at: <http://www.korotunov.ru/downloads/disser.pdf>. (accessed: October 17, 2023) (in Russian).
31. Subbotina T.I., Smirnova G.A., Kravchenko E.V., Andriyanov A.I., Smetanin A.L. Perspektivy primeneniya probiotikov i prebiotikov v ratsionakh pitaniya voennosluzhashchikh v ekstremal'nykh usloviyakh [Prospects of probiotics and prebiotics in the diet of military personnel under extreme conditions]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2022; 24 (1): 189–197 (in Russian).
  32. Weis T. Fossil energy and biophysical roots of the food crisis. In: Clapp J., Cohen M.J., eds. *The Global Food Crisis: Governance Challenges and Opportunities*. 2009: 145–160.
  33. Jones P.J., Jew S. Functional food development: concept to reality. *Trends Food Sci. Tech.* 2007; 18: 387.
  34. Katan M.B., De Roos N.M. Promises and problems of functional foods. *Crit. Rev. Food Sci.* 2004; 44: 369.
  35. *USA army Natick soldier research, development and engineering center*. Available at: [http://www.ebmpubs.com/GFS/GFSdata/2019GFSAlmanac/27DoDCombatFeeding Directorate.pdf](http://www.ebmpubs.com/GFS/GFSdata/2019GFSAlmanac/27DoDCombatFeeding%20Directorate.pdf) (accessed: September 18, 2023).
  36. Lavelle A., Hoffmann T.W., Pham H.-P., Langella P., Guédon E., Sokol H. Baseline microbiota composition modulates antibiotic-mediated effects on the gut microbiota and host. *Microbiome*. 2019; 7; 1: 1–13. DOI: 10.1186/s40168-019-0725-3.
  37. Ivanova L.A., Krylov I.A., Lipatova T.V. Primenenie probiotikov v funktsional'nykh produktakh pitaniya [Probiotics in functional foods]. *Nauchnyy aspekt*. 2023; 15 (6): 1886–1893 (in Russian).
  38. Al'khamova G.K., Mazaev A.N., Rebezov Ya.M., Shel' I.A., Zinina O.V. Produkty funktsional'nogo naznacheniya [Functional foods]. *Molodoy uchenyy*. 2014; 12 (71): 62–65 (in Russian).
  39. Kutasin A.N., Morozova N.V., Ustyukhova N.N. *Sredstva vosstanovleniya rabotosposobnosti sportsmena posle fizicheskikh nagruzok: uchebno-metodicheskoe posobie* [Restoring athlete performance after physical exertion: Manual.]. Nizhniy Novgorod: Izd-vo NNGU; 2019. 54 (in Russian).
  40. Shterman S.V. *Produkty sportivnogo pitaniya* [Sports nutrition products]. Moscow; 2017. 482 (in Russian).
  41. Tsyganova T.B., Temiraev R.B., Tsaloeva M.R. Perspektivy vkl'yucheniya funktsional'nykh produktov v ratsion pitaniya voennosluzhashchikh kak faktorov adaptatsii organizma k ekstremal'nykh usloviyam neseniya sluzhby [Prospects for the inclusion of functional foods in the diet of military personnel as a factor in the adaptation of the organism to extreme conditions of service]. *Izvestiya Kabardino-Balkarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta im. V.M. Kokova*. 2023; 2 (40): 138–146. DOI: 10.55196/2411-3492-2023-2-40-138-146 (in Russian).
  42. Novoselov S.A., Kyznetsov C.M., Lonatun S.A. Perspektivy primeneniya produktov sportivnogo pitaniya dlya uluchsheniya fizicheskoy podgotovki voennosluzhashchikh [Prospects for the use of sports nutrition products to improve the physical training of servicemen]. *Izvestiya Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2019; 38 (S3): 157–161 (in Russian).
  43. Andriyanov A.I., Kravchenko E.V., Kuz'min S.G., Lazarenko L.P., Korosteleva O.G., Smetanin A.L., Dar'ina N.I., Konovalova I.A. Sostoyaniye i perspektivy ispol'zovaniya funktsional'nykh pishchevykh produktov v pitanii naseleniya i voennosluzhashchikh [State and application potential of functional foods in nutrition of population and military personnel]. *Morskaya meditsina*. 2020; 6 (1): 27–38. DOI: 10.22328/2413-5747-2020-6-1-43-55 (in Russian).
  44. Bakasheva M.K., Sukhov S.V. *Biologicheski aktivnye dobavki i doping-kontrol'* [Dietary supplements and doping control]. Almaty; 2017. 44 (in Russian).

Received November 30, 2023; accessed February 09, 2024.

### Information about the authors

**Andriyanov Anton Igorevich**, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Research Institute, Military Medical Academy named after. S.M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194009, Russia, St. Petersburg, Akademik Lebedev St., 6; e-mail: [airdoctor@mail.ru](mailto:airdoctor@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4127-414X>.

**Kravchenko Elena Vladimirovna**, Senior Researcher, Military Medical Academy named after. S.M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194009, Russia, St. Petersburg, Akademik Lebedev St., 6; e-mail: [helenkrav72@mail.ru](mailto:helenkrav72@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6735-3466>.

**Smirnova Galina Alekseevna**, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Military Medical Academy named after. S.M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194009, Russia, St. Petersburg, Akademik Lebedev St., 6; e-mail: smirnova2006@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9396-5474>.

**Mikhaylov Andrey Andreevich**, General Director, ProtenPharma LLC. 107113, Russia, Moscow, Shumkin St., 20, Bld. 1; e-mail: [protenfarma@list.ru](mailto:protenfarma@list.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5257-2479>.

#### For citation

Andriyanov A.I., Kravchenko E.V., Smirnova G.A., Mikhaylov A.A. Perspektivy primeneniya funktsional'nykh pishchevykh produktov pri povyshennykh fizicheskikh nagruzkakh [Functional food prospects for increased exercise]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 2: 128–142. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-128-142 (in Russian).

УДК 612.13:796

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-143-154

## ВЛИЯНИЕ СТАТИЧЕСКОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И РАСТЯЖИМОСТЬ АРТЕРИЙ У ПОДРОСТКОВ-СПОРТСМЕНОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ПЛАВАНИЕМ И ЛЫЖНЫМИ ГОНКАМИ

Т.Г. Комлягина, В.В. Гульятеева, М.И. Зинченко, Д.Ю. Урюмцев,  
Е.А. Брызгалова, В.Н. Мельников

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины»,  
г. Новосибирск, Россия

*Цель работы – сравнить растяжимость артерий у легкоатлетов и пловцов – представителей циклических видов спорта, у которых адаптация к мышечной деятельности формируется во взаимодействии с различающимися факторами среды.*

*Материалы и методы. Квалифицированные спортсмены – юноши и девушки в возрасте 13–17 лет – выполняли 5-минутную кистевую изометрическую нагрузку, составлявшую 20 % от максимальной силы сжатия, с оценкой гемодинамики, эластичности артерий и сердечных показателей на аппарате «Сфигмокор» методом анализа пульсовой волны давления в лучевой артерии и восходящей аорте.*

*Результаты. В покое у пловцов зафиксировано повышенное систолическое АД, меньшие значения ЧСС, аугментационного индекса и относительной длительности систолы. Сразу после нагрузки у них отмечался рост АД, аугментационного давления, сократимости левого желудочка как следствие активации симпатoadрeнальной системы при нагрузке. У лыжников ответы были редуцированными. Через 20 мин восстановления у пловцов диастолическое давление и аугментационный индекс опускались ниже исходного уровня, что, вероятно, было связано с вазодилататорным действием вымываемых после нагрузки кислых продуктов обмена из изометрически сокращенных ишемизированных мышц предплечья.*

*Выводы. Специфика тренировки в водной среде оказывает влияние на фоновые гемодинамические показатели, растяжимость артерий и реактивность на локальную изометрическую нагрузку.*

**Ключевые слова:** кистевая изометрическая нагрузка, центральная гемодинамика, растяжимость артерий, сердечный цикл, подростки, спортсмены.

**Введение.** Уменьшение растяжимости крупных артерий мышечно-эластического типа снижает их способность демпфировать пульсовую волну давления, генерированную левым желудочком (ЛЖ), и повышает систолическое артериальное давление (САД) [1], что увеличивает риск патологических кардиоваскулярных событий [2]. Данные о повышенном АД у субъектов с жесткими артериями в настоящее время являются хрестоматийными [3].

Большинство исследований влияния спортивных занятий на сердечно-сосудистую систему (ССС) проведено на взрослых людях, тогда как влияние регулярных интенсивных

тренировок на центральную гемодинамику растущего организма остается неизученным. Специфичность физиологических эффектов тренировочных нагрузок определяется объемом вовлеченных мышц, характером и интенсивностью локомоций, положением тела в пространстве и другими факторами, которые могут существенно влиять на формирование как краткосрочных, так и долгосрочных механизмов адаптации ССС атлетов [4].

Неинвазивная оценка контура пульсовой волны давления методом аппланационной тонометрии информативна для врачей и физиологов [5]. Строгие половозрастные нормы по-

казателей центральной гемодинамики установлены только для взрослых людей, тогда как стандарты распространения пульсовой волны у подростков не определены. Более того, использованию этого метода в исследованиях центральной гемодинамики и эластичности артерий у юных спортсменов посвящены только единичные работы [6–9].

Описано увеличение фонового САД у квалифицированных спортсменов-пловцов [10–12], однако такое увеличение не обнаружено при экспериментальных тренировках. Так, 8-недельный курс ежедневных плавательных нагрузок у молодых мужчин с избыточной массой тела привел к уменьшению САД и общего периферического сопротивления [13]. При 12-недельном курсе плавания гипотензивный эффект, повышение растяжимости общей сонной артерии и увеличение чувствительности кардиовагального рефлекса у мужчин старше 50 лет показали N. Nualnim et al. [14]. Такие неоднозначные данные ставят вопрос о причинах несоответствия.

**Цель исследования.** Сравнить растяжимость артерий у пловцов и лыжников – представителей циклических видов спорта, у которых адаптация к мышечной деятельности формируется во взаимодействии с различающимися факторами среды.

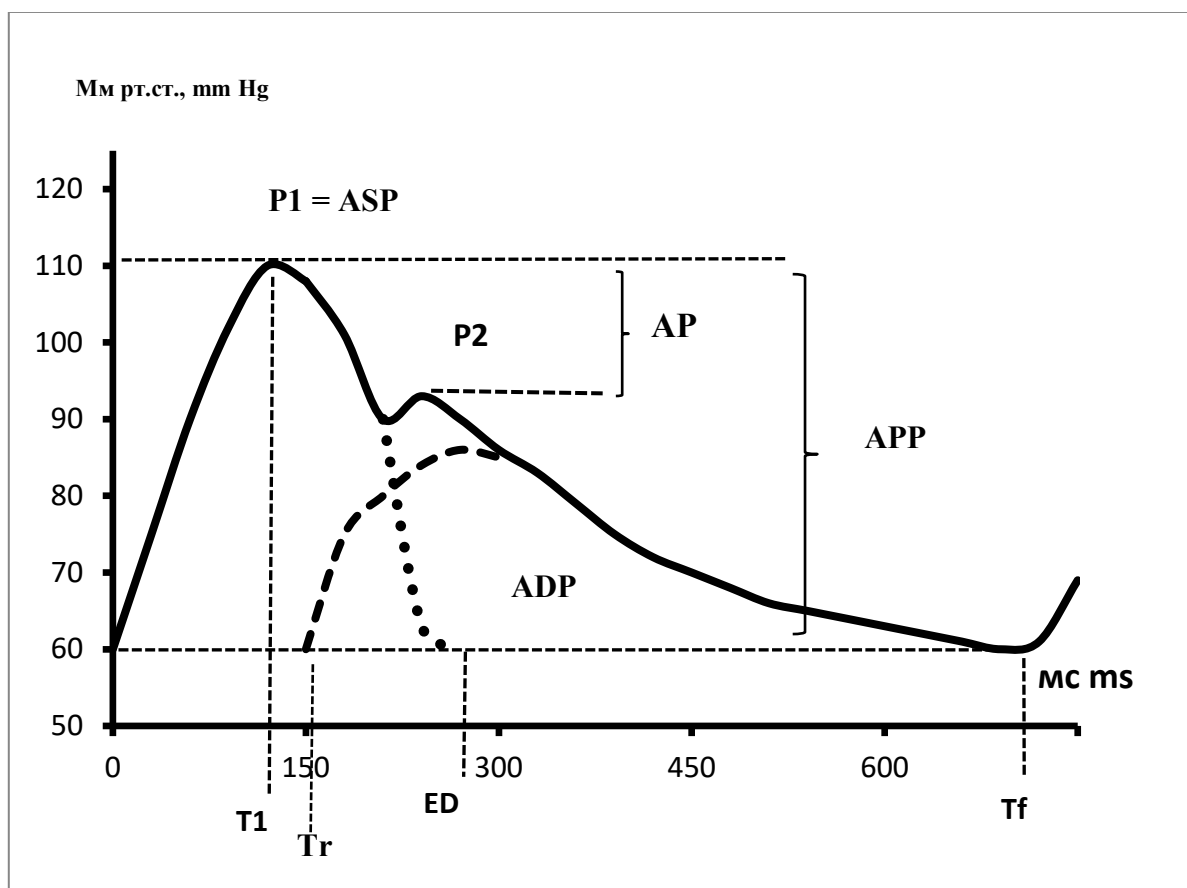
**Материалы и методы.** Неинвазивным методом оценивалось оказание немедленных и отсроченных эффектов однократной кистевой изометрической нагрузки (КИН) на растяжимость крупных мышечно-эластических артерий верхней конечности и другие показатели контурного анализа пульсовой волны у юных пловцов и лыжников как суммарный ответ на регулярные интенсивные физические тренировки, выполняемые в различающихся физических средах. КИН выбрана как воздействие, которое при регулярном повторении оказывает депрессорный эффект у гипертонзивных пациентов [15, 16].

В исследовании участвовали спортсмены обоого пола в возрасте 13–17 лет, регулярно в течение 4–9 лет занимающиеся лыжными гонками (15 чел.) в спортивных центрах г. Ново-

сибирска, либо спортивным плаванием на короткие и средние дистанции (13 подростков) в Региональном центре спортивной подготовки сборных команд и спортивного резерва. Все спортсмены находились в подготовительном периоде тренировочного годового цикла. Достигнутые квалификации варьировали от 2-го взрослого разряда до кандидата в мастера спорта.

Протокол обследования был одобрен этическим комитетом НИИ нейронаук и медицины. Информированное согласие на участие в проекте было подписано законными представителями испытуемых.

В положении лежа после измерения АД в брахиальной артерии по методу Короткова с помощью профессионального полуавтоматического тонометра CS-110 Premium (CS Medica, Germany) и регистрации профиля пульсовой волны давления в радиальной артерии на левом запястье оценивались параметры центральной гемодинамики методом аппланационной тонометрии на аппарате «Сфигмокор» (AtCor Medical, Австралия): проводилась реконструкция волны давления в восходящей аорте согласно передаточной функции, как описано ранее [17]. Кроме значений стандартных показателей, вычисляемых прибором: уровней АД (аортального систолического (ASP), диастолического (ADP) и пульсового (APP)), аугментационного давления ( $\text{АугД}=\text{P2}-\text{P1}$ ) (рис. 1), аугментационного индекса ( $\text{АугИ \%}=\text{АугД}/\text{АД}$  пульсовое), рассчитанного для ЧСС 75 уд./мин, длительностей систолы и диастолы, временных и амплитудных параметров отраженной волны, – дополнительно вычислялась скорость нарастания пульсовой волны давления в аорте ( $\text{P1}/\text{T1}$ ), которая рассматривалась как суррогатная характеристика сократимости ЛЖ. Показатель субэндокардиального кровотока (Buckberg's sub-endocardial viability ratio, SEVR), характеризующий условия кровоснабжения миокарда, вычислялся как отношение площади (интеграла) под диастолической частью кривой к площади под систолической частью (рис. 1).



**Рис. 1.** Схема профиля пульсовой волны давления в корне аорты (T1 – время максимума первичной волны; P1 – амплитуда антеградной (желудочковой) волны давления; Tr – время начала отраженной волны; P2 – результирующее давление (сумма первичной и отраженной волн); ASP, ADP, APP – систолическое, диастолическое, пульсовое артериальное давление соответственно; AP – аугментационное давление; ED – длительность систолы; Tf – длительность кардиоцикла; линейчатый пунктир – профиль восходящей ветви отраженной волны; точечный пунктир – ниспадающая ветвь антеградной волны; ось абсцисс растянута для лучшей демонстрации временных точек)

**Fig. 1.** Aortic pressure profiles in healthy young individuals (T1 – primary wave peak time; P1 – amplitude of the antegrade (ventricular) pressure wave; Tr – start time of the reflected wave; P2 – resultant pressure (sum of primary and reflected waves); ASP, ADP, APP – systolic, diastolic, and pulse pressure; AP – augmentation pressure; ED – duration of systole; Tf – duration of the cardiac cycle; the dashed line corresponds to ascending branch of reflected wave, the dotted line corresponds to descending part of antegrade wave, the x-axis is stretched for visual proximity)

После 6-минутного отдыха в положении лёжа испытуемые сжимали в течение 5 мин пружинный кистевой динамометр правой рукой с нагрузкой, соответствующей 20% от предварительно измеренной максимальной силы сжатия. В состоянии покоя и через 1, 5, 10, 15 и 20 мин после КИН на противоположной руке измеряли тонометрические и сфигмоманометрические показатели.

Сравнение значений у представителей разных видов спорта проводилось с помощью теста Манна – Уитни или t-критерия для несвязанных выборок в зависимости от нормальности распределения и равенства дисперсий, которые определялись с помощью тестов Колмогорова – Смирнова и Ливиня. Динамика показателей после нагрузочного теста, отдельное влияние факторов времени, вида спорта и

их взаимодействия оценивались посредством анализа повторных измерений в опции GLM repeated measures (пакет SPSS-19) с post hoc парными сравнениями согласно поправке Бонферрони. Алгоритм вычисляет значимость  $p$  как отдельных эффектов каждого из двух факторов на измеренные переменные, так и взаимодействия факторов. Частное значение эта-квадрат (partial eta-squared), которое характеризует долю общей дисперсии показателя, объясняемую данным фактором, в сравнительном контексте показывает степень его влияния на показатель. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы выбран как  $p \leq 0,05$ , однако уровень  $0,05 < p \leq 0,1$  также указывается как свидетельство тенденции различия или эффекта. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ .

**Результаты.** Группы лыжников и пловцов не различались по возрасту, росту, спортивному стажу, но пловцы имели больший вес и индекс массы тела. У пловцов в покое обнаружены более высокие значения аортального систолического и пульсового давления при меньшей ЧСС (табл. 1). Они имели меньшую длительность выброса, или относительную продолжительность систолы, выраженную в процентах от длины кардиоцикла. Увеличенное в связи с этим значение показателя субэндокардиального кровотока SEVR свидетельствовало о лучших условиях кровоснабжения сердца. Меньшее значение аугментационного индекса указывало на более эластичные артерии. Пловцы демонстрировали существенно большую сократимость ЛЖ как в исходном состоянии, так и во время посленагрузочного отдыха. Не были выявлены различия в аортальном диастолическом и среднем давлении. Также не различались и такие суррогатные показатели эластичности артерий, как время воз-

врата отраженной волны от периферии в аорту (Tr), амплитуда отраженной волны и превышение (амплификация) пульсового давления в брахиальной артерии относительно восходящей аорты.

Реакция аортального систолического давления на КИН в обеих группах была однотипной: зафиксировано заметное повышение в первые минуты после работы с последующим снижением до исходного уровня к концу периода восстановления. В поздние сроки после КИН заметна тенденция к снижению диастолического давления по сравнению с исходным уровнем за счет дилататорного действия вымываемых из ишемизированной мышцы в общий кровоток накопленных при изометрическом сокращении недоокисленных продуктов обмена [18]. У лыжников отмечалась тенденция к плавному снижению ЧСС к концу периода восстановления, а у пловцов – неравномерная реакция пульса на нагрузку с достоверным повышением сразу после нее и таким же по величине снижением в последующем периоде.

Аугментационное давление у лыжников не изменялось, а у пловцов в конце восстановления снижалось, что указывает на уменьшение в это время тонуса и увеличение растяжимости артерий. Сократимость ЛЖ, повышавшаяся сразу после нагрузки, через 20 мин возвращалась к исходному уровню.

У пловцов динамика длительности выброса крови ED из ЛЖ в посленагрузочный период, аналогичная таковой для ЧСС, заключалась в ее возрастании, полного восстановления через 20 мин отдыха не наблюдалось. Значения показателя субэндокардиального кровотока SEVR сразу после нагрузки уменьшались из-за удлинения систолы и соответствующего укорочения диастолы.

Таблица 1  
Table 1Гемодинамические показатели до и после кистевой изометрической нагрузки  
Hemodynamic parameters before and after the isometric handgrip exercise

Параметр Parameter	Группа Group	Исходно (1) Baseline (1)	Восстановление Recovery					^ (1-2)	^ (1-3)	^ (2-3)
			1 мин (2) 1 min (2)	5 мин 5 min	10 мин 10 min	15 мин 15 min	20 мин (3) 20 min (3)			
ЧСС, уд./мин HR, bpm	Пл Sw	55,3±6,0	58,3±7,4	55,2±6,6	54,5±6,0	54,2±5,5	55,8±6,6	0,052		0,057
	Лыж Sk	62,5±8,2 **	62,6±5,3	61,2±5,6 *	61,1±7,1 **	63,0±5,7 ***	60,1±5,8 #			0,050
a-ASP, мм рт. ст. a-ASP, mmHg	Пл Sw	97,4±7,9	100,1±6,2	97,0±7,9	96,2±6,3	95,3±6,2	95,0±5,3	0,058		<0,001
	Лыж Sk	89,4±8,2 **	91,8±8,5 **	88,4±6,3 **	87,9±7,2 **	87,6±6,4 ***	88,3±7,8 *			0,082
a-ADP, мм рт. ст. a-ADP, mmHg	Пл Sw	63,2±7,0	62,8±6,4	60,5±5,3	59,9±5,3	61,3±4,9	59,1±6,1		0,048	
	Лыж Sk	61,2±6,0	61,8±7,4	58,4±6,8	59,3±7,2	59,7±5,9	59,0±8,1			
a-AIx75, %	Пл Sw	-13,2±8,2	-9,0±11,5	-9,2±9,5	-14,6±14,1	-4,7±8,8	-18,5±10,8		0,050	0,045
	Лыж Sk	-3,9±9,6 **	-4,13±9,5	-5,7±8,2	-5,2±9,4	-1,4±11,0 #	-5,5±10,3 **			
P1/T1, мм рт. ст./мс P1/T1, mm Hg/ms	Пл Sw	0,32±0,07	0,36±0,09	0,35±0,06	0,32±0,06	0,32±0,06	0,32±0,08	0,044		0,058
	Лыж Sk	0,25±0,06 ***	0,26±0,04 ***	0,28±0,05 **	0,25±0,06 **	0,27±0,05 *	0,26±0,05 *	0,040	0,051	
ED, %	Пл Sw	30,1±3,4	31,8±3,9	30,4±3,6	30,0±3,5	29,7±3,1	30,5±3,9	0,010		0,011
	Лыж Sk	34,6±4,1 **	34,9±7,0 *	33,8±4,6 *	33,8±4,4 *	34,5±4,3 **	33,2±4,3			
SEVR, %	Пл Sw	196±30	178±31	189±32	192±27	195±27	190±32	0,004		0,018
	Лыж Sk	163±27 **	160±30	171±52	172±44	166±42 *	175±45			

**Примечание.** а – значение показателя в восходящей аорте; ^ (1-2), (1-3), (2-3) – уровень значимости различий между периодами исследования по Бонферрони; #, \*, \*\*, \*\*\* – уровень значимости различий между группами при  $p < 0,1, 0,05, 0,01, 0,001$  соответственно; Aix75 – аугментационный индекс, рассчитанный для ЧСС 75 уд./мин; P1/T1 – скорость нарастания пульсовой волны давления в проксимальной аорте; ED – длительность фазы изгнания; SEVR – показатель субэндокардиального кровотока.

**Note.** a – aortic parameter; ^ (1-2), (1-3), (2-3) – Bonferroni corrected significance levels; #, \*, \*\*, \*\*\* – statistical significance of between-group differences ( $p < 0,1, 0,05, 0,01, 0,001$  respectively); ED – ejection phase duration; SEVR – subendocardial flow indicator; Sw – swimming, Sk – cross-country skiing.

Влияние межгруппового фактора «вид спорта» на измеренные параметры, оцененное значением эта-квадрата, убывало в следующей последовательности: САД (35,8 %), P1/T1 (21,2 %), АугИ75 (16,4 %), ДАД (15,0 %) и ЧСС (14,1 %) (табл. 2). Такой ряд означает, что наибольшие различия между видами спорта во временной динамике показателя в ответ на нагрузку отмечались для САД, наименьшие – для ЧСС. Внутригрупповой

фактор «время (повторность)» в наибольшей мере сказывался на динамике сократимости ЛЖ (P1/T1, 31,3 %), в наименьшей – на ДАД (10 %). Влияние взаимодействия обоих проверяемых факторов (время и вид спорта) на все измеренные показатели не достигало порогового уровня достоверности, т.е. отдельные эффекты каждого из двух факторов, где они были значимыми, проявляются независимо друг от друга.

Таблица 2  
Table 2

**Влияние факторов «вид спорта» и «временная точка теста» на гемодинамические показатели при рассмотрении трех моментов: исходно, через 1 мин и 20 мин восстановления, – оцененное по значению эта-квадрата**

**Effect of sport and time on hemodynamic parameters: baseline, 1 min and 20 min recovery, eta-squared estimate**

Показатель Parameter	Вид спорта Kind of sport		Временная точка теста Time point	
	р	Эта-квадрат, $\eta^2$ Eta-square, $\eta^2$	р	Эта-квадрат, $\eta^2$ Eta-square, $\eta^2$
ЧСС / HR	0,049	0,141	0,030	0,169
ASP	0,001	0,358	0,008	0,238
ADP	0,058	0,150		0,010
Aix75	0,032	0,164	0,010	0,230
P1/T1	0,014	0,212	0,002	0,313

**Примечание.** р – уровень значимости влияния фактора; P1/T1 – скорость нарастания пульсовой волны давления в проксимальной аорте.

**Note.** р – significance level of factor influence; P1/T1 – rate of pulse pressure elevation in the proximal aorta.

**Обсуждение.** Обнаруженный в данной работе факт наличия более мягких артерий у пловцов, имеющих более высокое в сравнении с лыжниками центральное ( $97,4 \pm 7,9$  против  $89,4 \pm 8,2$  мм рт. ст.,  $p < 0,005$ ) и периферическое САД ( $120,3 \pm 8,1$  против  $107,0 \pm 8,9$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ), является парадоксальным на фоне многочисленных данных о жёстких артериях у людей с повышенным САД [11, 19]. Причина такого несоответствия заключается в том, что перманентная артериальная гипертензия у пловцов относительно лыжников не

вызвана повышенным тонусом или увеличенной структурной жёсткостью артериальных стенок, на что указывают низкие значения аугментационного индекса. Сниженная у пловцов ЧСС свидетельствует о том, что гипертензия не связана и с хронотропной симпатической активацией сердечной деятельности. Полученные данные о более высокой скорости возрастания АД в корне аорты (P1/T1), являющейся суррогатной характеристикой контрактильности ЛЖ, как в покое, так и на протяжении всего периода восстановления у пловцов



указывают на увеличенную у них инотропную функцию ЛЖ, что, вероятно, носит перманентный характер и сопровождается увеличением ударного объема ЛЖ. Последнее заключение является гипотетическим из-за отсутствия работ, изучавших насосную функцию ЛЖ у пловцов в сравнении с другими спортсменами, например, эхокардиографическим методом.

Ещё одним фактором, обуславливающим обнаруженные различия между видами спорта, особенно в контрактильной функции ЛЖ, является то, что тестирование проводилось в привычном для пловцов горизонтальном положении тела, в котором они длительно пребывают во время интенсивных тренировок и в котором облегчается венозный возврат к сердцу. Увеличенный объем крови в грудной клетке позволяет левому желудочку обеспечивать больший ударный объем. Можно предположить, что у лыжников этот механизм непривычен из-за тренировок в вертикальном положении и проявляется в меньшей степени.

Наблюдающиеся у пловцов через 1 мин отдыха после работы слабые гипертензивная (САД +3 мм рт. ст.,  $p=0,058$ ) и положительная хронотропная (+2 уд./мин,  $p=0,052$ ) реакции на нагрузку объясняются активацией метаболического рефлекса [20] (феномен Линдгарда), который проявляется при раздражении продуктами метаболизма в мышце [21] и эффекторами которого служат симпатoadреналовые механизмы [22].

Отмечаемое в конце периода расслабления мышц предплечья уменьшение центрального аугментационного индекса и диастолического давления ниже исходного уровня по типу посленагрузочного перерегулирования объясняется вазодилататорным действием кислых продуктов обмена [18], главным образом лактата [23], вымываемых из ишемизированной мышцы в общий кровоток. Еще в 1964 г. Peretz et al. [24] показали, что метаболический ацидоз вызывает клинически манифестирующий гипотензивный шок, что послужило основой для способа коррекции посттравматической (сдавление конечностей) или постокклюзионной системной гипотензии путем инфузии щелочных растворов.

Обнаруженные различия между видами спорта могут объясняться тем, что физическая работа выполняется пловцами в условиях навязанного ритма дыхания и изменённой амплитудно-частотной сопряжённости его с ритмом сердечных сокращений. Кроме того, горизонтальное положение тела и гидростатическое давление уменьшают обычный у людей обусловленный силой тяжести верхне-нижний градиент АД и жёсткость артерий ног, приводят к известному регионарному перераспределению кровотока в верхнюю часть тела и облегчают венозный приток к сердцу [25, 26]. Важность последнего механизма подтверждает описанная Августом Крогом в 1912 г. зависимость насосной функции сердца от венозного возврата [27], которая выражается «законом сердца» Старлинга – Франка.

Следует отметить, что все приведенные литературные данные для объяснения обнаруженных фактов получены либо на здоровых взрослых людях, либо на больных артериальной гипертензией.

Хотя вопрос о том, отличаются ли пловцы и лыжники от атлетов других циклических видов спорта: конькобежцев, бегунов, велосипедистов – не изучался, обнаруженные различия, вероятно, можно приписать специфичности показателей именно спортсменов-пловцов, которая фенотипически возникла у них при интенсивной регулярной мышечной деятельности в водной среде. Показано, что жесткость периферических артерий, которая оценивалась по скорости распространения пульсовой волны и аугментационному индексу, у пловцов в бассейне, в открытой воде и у ватерполистов была обратно пропорциональна недельной плавательной нагрузке: спортсмены с большей нагрузкой имели меньшие значения показателей, т.е. податливые артерии [25].

**Заключение.** Параметры центральной гемодинамики как в покое, так и после статической изометрической нагрузки у подростков-спортсменов различаются в зависимости от вида спорта. В покое пловцы по сравнению с лыжниками имеют более высокие показатели центрального и периферического систолического и пульсового давления, низкие значения аугментации, что говорит о более высокой

эластичности артерий. У них длительная диастола обеспечивает лучшую перфузию миокарда.

Можно полагать, что в основе снижения АД в поздний срок восстановления у пловцов лежит большая чувствительность артерий большого круга и сосудодвигательного центра к недоокисленным продуктам обмена [18, 23, 24], которые вымываются из изометриче-

ски сокращенных мышц предплечья после их расслабления и снижают тонус артерий.

Полученные данные позволяют предполагать, что основной причиной обнаруженных гемодинамических различий между видами спорта являются особенности тренировочного процесса у пловцов: горизонтальное положение тела, гидростатическое давление, облегченный венозный возврат.

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

### Вклад авторов

Написание и редактирование текста, выполнение апланационной тонометрии, обработка материала: Комлягина Т.Г.

Разработка дизайна, выполнение изометрического теста: Гуляева В.В.

Медицинское обеспечение, составление протокола исследования: Зинченко М.И.

Литературный поиск и анализ, взаимодействие с родителями и тренерами: Урюмцев Д.Ю.

Подбор испытуемых, администрирование базы данных: Брызгалова Е.А.

Анализ и статистическая обработка данных: Мельников В.Н.

### Литература

1. *Safar M.E.* Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001; 10: 257–261.
2. *Nemes A., Forster T., Csanády M.* Reduction of coronary flow reserve in patients with increased aortic stiffness. *Can J Physiol Pharm.* 2007; 85: 818–822.
3. *Boutouyrie P., Chowienzyk P., Humphrey J.D., Mitchell G.F.* Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension. *Circ Res.* 2021; 128 (7): 864–886.
4. *Мавлюев Ф.А., Назаренко А.С., Асманов Р.Ф., Сиразетдинов А.Ф., Мاستров А.В.* Особенности реакции артериального давления на физическую нагрузку у представителей различных видов спорта. *Наука и спорт: современные тенденции.* 2020; 8 (1): 62–68.
5. *Kim D.H., Braam B.* Assessment of arterial stiffness using applanation tonometry. *Can J Physiol Pharm.* 2013; 91 (12): 999–1008.
6. *Zhang Ya, Fan X., Qi L., Du Ch.* Comparison of central hemodynamic parameters for young basketball athletes and control group. *Acta Cardiol.* 2017; Dec 28: 1–7.
7. *Haapala E.A., Laukkanen J.A., Takken T., Kujala U.M., Finni T.* Peak oxygen uptake, ventilator threshold, and arterial stiffness in adolescents. *Eur J Appl Physiol.* 2018; 118: 2367–2376.
8. *Fernström M., Heiland E.G., Kjellenberg K., Ponten M., Tarassova O., Nyberg G., Helgadottir B., Ekblom M.M., Ekblom Ö.* Effects of prolonged sitting and physical activity breaks on measures arterial stiffness and cortisol in adolescents. *Acta Paediatr.* 2023; 112 (5): 1011–1018.
9. *Zhang Ya., Lin Qi, Frans van de Vosse, Chenglin Du, Yudong Yao, Jianhang Du, Guifu Wu, Lisheng Xu.* Recovery responses of central hemodynamics in basketball athletes and controls after the Bruce test. *Front Physiol.* 2020; 11: 593277.
10. *Varga-Pintér B., Horváth P., Kneffel Z., Major Z., Osváth P., Pavlik G.* Resting blood pressure values of adult athletes. *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34 (6): 387–395.
11. *Zhang Yi, Lacolley P., Protogerou A.D., Safar M.* Arterial stiffness in hypertension and function of large arteries. *Am J Hypertens.* 2020; 33 (4): 291–296.
12. *Nualnim N., Barnes J.N., Tarumi T., Renzi C.P., Tanaka H.* Comparison of central artery elasticity in swimmers, runners, and the sedentary. *Am J Cardiol.* 2011; 107 (5): 783–787.
13. *Yuan W.X., Liu H.B., Gao F.S., Wang Y.X., Qin K.R.* Effect of 8-week swimming training on carotid arterial stiffness and hemodynamics in young overweight adults. *Biomed Eng Online.* 2016; 15 (suppl. 2): 151.

14. Nualnim N., Parkhurst K., Dhindsa M., Tarumi T. Effect of swimming training on blood pressure and vascular function in adults >50 years of age. *Am J Cardiol.* 2012; 109 (7): 1005–1010.
15. Brook R.D., Appel L.J., Rubenfire M., Ogedegbe G., Bisognano J.D. Beyond medication and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2013; 61 (6): 1360–1383.
16. McGowan C.L., Proctor D.N., Swaine I. Isometric hand grip as an adjunct for blood pressure control: a primer for clinicians. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19 (6): 51.
17. Butlin M., Quasem A. Large artery stiffness assessment using SphygmoCor technology. *Pulse.* 2016; 4: 180–192.
18. Гайнуллина Д.К., Швецова А.А., Тарасова О.С. Механизмы влияния ацидоза на тонус кровеносных сосудов. *Авиакосм. Экологич. мед.* 2022; 56 (5): 38–45.
19. Safar M.E., Asmar R., Benetos A., Blacher J., Boutouyrie P., Lacolley P., Laurent S., London G., Pannier B., Protogerou A., Regnault V., French Study Group on Arterial Stiffness. Interaction and Arterial Stiffness. *Hypertension.* 2018; 72 (4): 796–805.
20. Delaney E.P., Greaney J.L., Edwards D.G., Rose W.C., Fadel P.J., Farquhar W.B. Exaggerated sympathetic and pressor responses to handgrip exercise in older hypertensive humans: role of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 299: H1318–H1327.
21. Kaur J., Senador D., Krishnan A.C., Hanna H.W., Alvarez A., Machado T.M., O’Leary D.S. Muscle metaboreflex-induced vasoconstriction in the ischemic active muscle is exaggerated in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018; 314: H11–H18.
22. Goodwin G.M., McCloskey D.I., Mitchell J.H. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol.* 1972; 226: 173–190.
23. Devereux G.R., Coleman D., Wiles J.D., Swaine I. Lactate accumulation following isometric exercise training and its relationship with reduced resting blood pressure. *J Sports Sci.* 2012; 30 (11): 1141–1148.
24. Peretz D.I., McGregor M., Dossetor J.B. Lactic acidosis: A clinically significant aspect of shock. *Canad Med Ass J.* 1964; 90: 673–675.
25. Cheung C.P., Coates A.M., Currie K.D., King T.J., Mountjoy M.L., Burr J.F. Examining the relationship between arterial stiffness and swim-training volume in elite aquatic athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2021; 121: 2635–2645.
26. Осадчий Л.И. Работа сердца и тонус сосудов. Ленинград: Наука; 1975: 188.
27. Joyce W., Wang T. How cardiac output is regulated: August Krogh’s proto-Guytonian understanding of the importance of venous return. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2021; 253: 110861.

Поступила в редакцию 13.10.2023; принята 04.03.2024.

#### Авторский коллектив

**Комлягина Тамара Григорьевна** – научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: tkomlyagina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5992-4721>.

**Гультяева Валентина Владимировна** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: Gultyayevavv@neuronm.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9981-2452>.

**Зинченко Маргарита Ивановна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: Zinchenkomi@neuronm.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-0493>.

**Урюмцев Дмитрий Юрьевич** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: Uryumcevdy@neuronm.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6434-8220>.

**Брызгалова Екатерина Алексеевна** – врач-терапевт, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: bryzgalova\_e.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2161-7357>.

**Мельников Владимир Николаевич** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: mevlanic@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5786-1870>.

#### Образец цитирования

Комлягина Т.Г., Гультяева В.В., Зинченко М.И., Урюмцев Д.Ю., Брызгалова Е.А., Мельников В.Н. Влияние статической физической нагрузки на центральную гемодинамику и растяжимость артерий у подростков-спортсменов, занимающихся плаванием и лыжными гонками. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 2: 143–154. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-143-154.

## EFFECT OF STATIC PHYSICAL ACTIVITY ON CENTRAL HEMODYNAMICS AND ARTERIAL DISTENSIBILITY IN ADOLESCENT ATHLETES INVOLVED IN SWIMMING AND CROSS-COUNTRY SKIING

T.G. Komlyagina, V.V. Gulytaeva, M.I. Zinchenko, D.Yu. Uryumtsev,  
E.A. Bryzgalova, V.N. Melnikov

Research Institute of Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia

*The purpose of the paper is to compare arterial distensibility in endurance sports athletes (track and field athletes and swimmers), in whom adaptation to muscle activity is formed in interaction with various environmental factors.*

*Materials and methods. Qualified athletes (adolescents aged 13–17) performed a 5-minute isometric handgrip exercise, corresponding to 20 % of the maximum compression force. The authors assessed athletes' hemodynamics, arterial elasticity and cardiac parameters using the SphygmoCor technology.*

*Results. At rest, swimmers demonstrated increased systolic blood pressure, lower values of heart rate, augmentation index and relative systole duration. Immediately after load, swimmers showed an increase in blood pressure, augmentation pressure, and left ventricular contractility as a consequence of sympathoadrenal system activation during exercise. In skiers the answers were reduced. After 20-minute recovery, diastolic pressure and augmentation index in swimmers dropped below the baseline. It was probably due to the vasodilatory effect of acidic metabolic products washed out after exercise from isometrically contracted ischemic forearm muscles.*

*Conclusion. The characteristic aspects of aquatic training influence background hemodynamic parameters, arterial distensibility and responsiveness to local isometric load.*

**Key words:** isometric handgrip exercise, central hemodynamics, arterial distensibility, cardiac cycle, adolescents, athletes.

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

#### Author contributions

Text writing and editing, applanation tonometry, data processing: Komlyagina T.G.

Research design, isometric test: Gulytaeva V.V.

Medical support, study protocol: Zinchenko M.I.

Literary search and analysis, interactions with parents and coaches: Uryumtsev D.Yu.

Selection of subjects for study, database administration: Bryzgalova E.A.

Analysis and statistical data processing: Melnikov V.N.

#### References

1. Safar M.E. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 10: 257–261.
2. Nemes A., Forster T., Csanády M. Reduction of coronary flow reserve in patients with increased aortic stiffness. *Can J Physiol Pharm*. 2007; 85: 818–822.

3. Boutouyrie P., Chowienzyk P., Humphrey J.D., Mitchell G.F. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension. *Circ Res.* 2021; 128 (7): 864–886.
4. Mavliev F.A., Nazarenko A.S., Asmanov R.F., Sirazetdinov A.F., Mastrov A.V. Osobennosti reaktzii arterial'nogo davleniya na fizicheskuyu nagruzku u predstaviteley razlichnykh vidov sporta [Features of arterial pressure response to exercise tests in athletes of various sports]. *Nauka i sport: sovremennye tendentsii.* 2020; 8 (1): 62–68 (in Russian).
5. Kim D.H., Braam B. Assessment of arterial stiffness using applanation tonometry. *Can J Physiol Pharm.* 2013; 91 (12): 999–1008.
6. Zhang Ya, Fan X., Qi L., Du Ch. Comparison of central hemodynamic parameters for young basketball athletes and control group. *Acta Cardiol.* 2017; Dec 28: 1–7.
7. Haapala E.A., Laukkanen J.A., Takken T., Kujala U.M., Finni T. Peak oxygen uptake, ventilator threshold, and arterial stiffness in adolescents. *Eur J Appl Physiol.* 2018; 118: 2367–2376.
8. Fernström M., Heiland E.G., Kjellenberg K., Ponten M., Tarassova O., Nyberg G., Helgadottir B., Ekblom M.M., Ekblom Ö. Effects of prolonged sitting and physical activity breaks on measures arterial stiffness and cortisol in adolescents. *Acta Paediatr.* 2023; 112 (5): 1011–1018.
9. Zhang Ya., Lin Qi, Frans van de Vosse, Chenglin Du, Yudong Yao, Jianhang Du, Guifu Wu, Lisheng Xu. Recovery responses of central hemodynamics in basketball athletes and controls after the Bruce test. *Front Physiol.* 2020; 11: 593277.
10. Varga-Pintér B., Horváth P., Kneffel Z., Major Z., Osváth P., Pavlik G. Resting blood pressure values of adult athletes. *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34 (6): 387–395.
11. Zhang Yi, Lacolley P., Protogerou A.D., Safar M. Arterial stiffness in hypertension and function of large arteries. *Am J Hypertens.* 2020; 33 (4): 291–296.
12. Nualnim N., Barnes J.N., Tarumi T., Renzi C.P., Tanaka H. Comparison of central artery elasticity in swimmers, runners, and the sedentary. *Am J Cardiol.* 2011; 107 (5): 783–787.
13. Yuan W.X., Liu H.B., Gao F.S., Wang Y.X., Qin K.R. Effect of 8-week swimming training on carotid arterial stiffness and hemodynamics in young overweight adults. *Biomed Eng Online.* 2016; 15 (suppl. 2): 151.
14. Nualnim N., Parkhurst K., Dhindsa M., Tarumi T. Effect of swimming training on blood pressure and vascular function in adults >50 years of age. *Am J Cardiol.* 2012; 109 (7): 1005–1010.
15. Brook R.D., Appel I.J., Rubenfire M., Ogedegber G., Bisognano J.D. Beyond medication and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2013; 61 (6): 1360–1383.
16. McGowan C.L., Proctor D.N., Swaine I. Isometric hand grip as an adjunct for blood pressure control: a primer for clinicians. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19 (6): 51.
17. Butlin M., Quasem A. Large artery stiffness assessment using SphygmoCor technology. *Pulse.* 2016; 4: 180–192.
18. Gaynullina D.K., Shvetsova A.A., Tarasova O.S. Mekhanizmy vliyaniya atsidoza na tonus krovenosnykh sosudov [Mechanisms of the acidosis effect on the vascular tone]. *Aviakosm ekologich med.* 2022; 56 (5): 38–45 (in Russian).
19. Safar M.E., Asmar R., Benetos A., Blacher J., Boutouyrie P., Lacolley P., Laurent S., London G., Pannier B., Protogerou A., Regnault V., French Study Group on Arterial Stiffness. Interaction and Arterial Stiffness. *Hypertension.* 2018; 72 (4): 796–805.
20. Delaney E.P., Greaney J.L., Edwards D.G., Rose W.C., Fadel P.J., Farquhar W.B. Exaggerated sympathetic and pressor responses to handgrip exercise in older hypertensive humans: role of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 299: H1318–H1327.
21. Kaur J., Senador D., Krishnan A.C., Hanna H.W., Alvarez A., Machado T.M., O'Leary D.S. Muscle metaboreflex-induced vasoconstriction in the ischemic active muscle is exaggerated in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018; 314: H11–H18.
22. Goodwin G.M., McCloskey D.I., Mitchell J.H. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol.* 1972; 226: 173–190.
23. Devereux G.R., Coleman D., Wiles J.D., Swaine I. Lactate accumulation following isometric exercise training and its relationship with reduced resting blood pressure. *J Sports Sci.* 2012; 30 (11): 1141–1148.
24. Peretz D.I., McGregor M., Dosssetor J.B. Lactic acidosis: A clinically significant aspect of shock. *Canad Med Ass J.* 1964; 90: 673–675.

25. Cheung C.P., Coates A.M., Currie K.D., King T.J., Mountjoy M.L., Burr J.F. Examining the relationship between arterial stiffness and swim-training volume in elite aquatic athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2021; 121: 2635–2645.
26. Osadchiy L.I. *Rabota serdtsa i tonus sosudov* [Heart function and vascular tone]. Leningrad: Nauka; 1975. 188 (in Russian).
27. Joyce W., Wang T. How cardiac output is regulated: August Krogh's proto-Guytonian understanding of the importance of venous return. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2021; 253: 110861.

Received October 13, 2023; accepted March 04, 2024.

### Information about the authors

**Komlyagina Tamara Grigor'evna**, Researcher, Research Institute of Neuroscience and Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov St., 4; e-mail: tkomlyagina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5992-4721>.

**Gul'tyaeva Valentina Vladimirovna**, Candidate of Sciences (Biology), Leading Researcher, Research Institute of Neuroscience and Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov St., 4; e-mail: Gultyayevavv@neuronm.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9981-2452>.

**Zinchenko Margarita Ivanovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Researcher, Research Institute of Neuroscience and Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakova St., 4; e-mail: Zinchenkomi@neuronm.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-0493>.

**Uryumtsev Dmitriy Yur'evich**, Candidate of Sciences (Medicine), Researcher, Research Institute of Neuroscience and Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov St., 4; e-mail: Uryumcevdy@neuronm.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6434-8220>.

**Bryzgalova Ekaterina Alekseevna**, General Practitioner, Research Institute of Neuroscience and Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov St., 4; e-mail: bryzgalova\_e.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2161-7357>.

**Mel'nikov Vladimir Nikolaevich**, Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher, Research Institute of Neuroscience and Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakova St., 4; e-mail: mevlanic@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5786-1870>.

### For citation

Komlyagina T.G., Gulyaeva V.V., Zinchenko M.I., Uryumtsev D.Yu., Bryzgalova E.A., Melnikov V.N. Vliyanie staticheskoy fizicheskoy nagruzki na tsentral'nuyu gemodinamiku i rastyazhimost' arteriy u podrostkov-sportsmenov, zanimayushchikhsya plavaniem i lyzhnymi gonkami [Effect of static physical activity on central hemodynamics and arterial distensibility in adolescent athletes involved in swimming and cross-country skiing]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 2: 143–154. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-143-154 (in Russian).

УДК 576.32/36

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-155-165

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДНЫХ ТОКСИНОВ - ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ И НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ

Е.В. Юрова, Е.В. Расторгуева, Е.А. Белобородов,  
Е.С. Погодина, А.Н. Фомин, Ю.В. Саенко

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

*Ишемия способствует развитию многих патологических состояний, с которыми сталкиваются в клинической практике. При этом последующая реперфузия может усиливать повреждение тканей, усугубляя состояние, вызванное ишемией. Значительную роль в развитии ишемически-реперфузионного повреждения играет изменение баланса ионов кальция и натрия. Резкого нарушения ионного баланса можно избежать посредством воздействия ингибиторов кальциевых и натриевых ионных каналов, находящихся на поверхности мембраны. Несмотря на то что подобные ингибиторы вызывают снижение клеточной гибели, механизмы их действия различаются.*

*Цель исследования. Провести сравнительный анализ механизмов действия пептидных ингибиторов кальциевых и натриевых каналов на ишемически-реперфузионное повреждение эпителиальных клеток.*

*Материалы и методы. Синтез токсинов осуществляли на пептидном синтезаторе, контроль качества проводили методами хроматографии и масс-спектрометрии. Анализ клеточной гибели, изменения концентраций ионов кальция и натрия, а также уровня рН выполняли с использованием флуоресцентных красителей и мультимодального ридера.*

*Результаты. Установлено, что пептидные ингибиторы кальциевых и натриевых каналов снижают уровень апоптоза и некроза в культуре СНО-К1 при моделировании условий ишемии/реперфузии. Ингибитор кальциевых каналов снижает гибель клеток за счет снижения концентраций ионов кальция и натрия и поддержания физиологического уровня рН на протяжении всей стадии реперфузии. Ингибитор натриевых каналов снижает гибель за счет снижения концентрации кальция и повышения концентрации натрия, а также за счет поддержания повышенного уровня рН на стадии реперфузии.*

*Выводы. Несмотря на то что в развитии ишемически-реперфузионного повреждения важную роль играют и концентрация ионов кальция, и концентрация ионов натрия, а также их влияние друг на друга, ингибирование определенных типов каналов оказывает различный эффект на внутриклеточные процессы с одинаковым результатом в виде снижения клеточной гибели.*

**Ключевые слова:** ишемия, реперфузия, кальций, натрий, пептидные токсины, ионные каналы.

**Введение.** Ишемия способствует развитию многих патологических состояний, с которыми сталкиваются в клинической практике, включая инфаркт миокарда, недостаточность периферических сосудов и инсульты [1, 2]. Хотя восстановление притока крови к ишемизированному органу необходимо для предотвращения необратимого повреждения клеток, реперфузия сама по себе может усилить это повреждение, усугубляя состояние, вызванное ишемией [3]. Длительная ишемия обуславливает множество клеточных метаболических и ультраструктурных изменений. Вы-

званное ишемией снижение клеточного окислительного фосфорилирования приводит к невозможности повторного синтеза богатых энергией фосфатов, в т.ч. аденозин-5'-трифосфата (АТФ). Более низкий уровень АТФ снижает активность энергозависимой  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, что приводит к увеличению содержания внутриклеточного натрия и выведению калия из клеток. Повышенный уровень натрия в клетках снижает активность натрий-водородных обменных насосов ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -насосов). Ионный обмен натрия на кальций компенсирует снижение концентрации внутриклеточного натрия.

Подобная компенсация ионного обмена приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция. Дисфункция  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаз на поверхности эндоплазматического ретикулума усугубляет это состояние [4]. Помимо АТФаз, поступление ионов в клетку происходит через потенциал-зависимые ионные каналы на поверхности мембраны, что в любом случае ведет к накоплению ионов водорода, натрия и кальция и вызывает гиперосмолярность, приводящую к поступлению воды в цитоплазму и набуханию клеток. Перегрузка кальцием в свою очередь повреждает клетки по нескольким причинам: увеличивает концентрацию активных форм кислорода (АФК), вызывает апоптоз и некроз клеток, разрушает клеточные мембраны и нарушает функцию митохондрий [5]. Последующая реперфузия усугубляет состояние за счет дополнительного поступления АФК и ионов кальция. В итоге длительное ишемически-реперфузионное состояние может привести к апоптозу, аутофагии, некрозу и некроптозу [4, 6]. Резкого изменения внутриклеточного ионного баланса можно избежать за счет воздействия на ионные каналы на поверхности мембраны. К данным типам каналов относятся в т.ч. потенциал-зависимые кальциевые и натриевые каналы. Избирательное ингибирование таких каналов может оказать существенное влияние на течение процессов ишемически-реперфузионного повреждения.

В природе существует группа пептидных токсинов, относящихся к семейству кноттинов, способных высоко избирательно блокировать кальциевые и натриевые потенциал-зависимые каналы [7, 8]. В отличие от химических блокаторов, имеющих ряд недостатков, к которым относятся избирательность не только к целевым каналам, но и к близким семействам, а также высокие дозы для достижения эффекта [9], пептидные токсины характеризуются высокой избирательностью по отношению к определенному типу канала. Кроме того, кноттины обладают особой структурой – ингибиторным цистиновым узлом, за счет чего повышается их стабильность при циркуляции в крови, биодоступность и значительно снижается доза для достижения эффекта [10]. В наших предыдущих работах показан эффект

пептидных ингибиторов натриевых [11] и кальциевых каналов [12] при моделировании условий ишемии/реперфузии, при этом механизм действия данных ингибиторов значительно различался.

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ механизмов действия пептидных ингибиторов кальциевых и натриевых каналов на ишемически-реперфузионное повреждение эпителиальных клеток.

**Материалы и методы.** В качестве пептидных ингибиторов использовались токсины *omega*-hexatoxin-Hv1a (Uniprot: T01A\_HADVE) как ингибитор кальциевых каналов и *mu*-agatoxin-Aa1a (Uniprot: T4G1E\_AGEAP) как ингибитор натриевых каналов.

Синтез токсинов осуществлялся на пептидном синтезаторе ResPep SL (Intavis, Германия) в соответствии с Fmoc-химией по протоколу производителя. Анализ результата синтеза проводился с использованием метода ВЭЖХ на хроматографической системе Shimadzu LC-20AD XR (Shimadzu, Япония) на основе обращенно-фазовой хроматографии и метода масс-спектрометрии на масс-спектрометре MALDI-TOF MS FLEX series (Bruker Daltonics, Германия).

В работе использовалась клеточная культура СНО-K1 (Российская коллекция клеточных культур, Россия). Культура содержалась в стандартных условиях (среда DMEM/F12 («ПанЭко», Россия) с 10 % сыворотки (Biosera, Франция) и гентамицином при 37 °C, 5 %  $\text{CO}_2$ ). Пассаж проводился каждые 3–4 дня с использованием раствора трипсина («ПанЭко», Россия). Для эксперимента культура высевалась в концентрации 10 000 на ячейку 96-луночного планшета и содержалась в стандартных условиях до достижения экспоненциальной стадии. После этого среда в ячейках менялась на DMEM («ПанЭко», Россия) с пониженным содержанием глюкозы (1 г/л) и сыворотки (1 %) и переносилась в инкубатор с 1 % кислорода на 3 ч (условия ишемии). По истечении времени среда менялась на стандартную без токсинов для контрольной группы и с 50 нМ токсинов для экспериментальных групп и оставлялась еще на 3 ч (условия реперфузии).

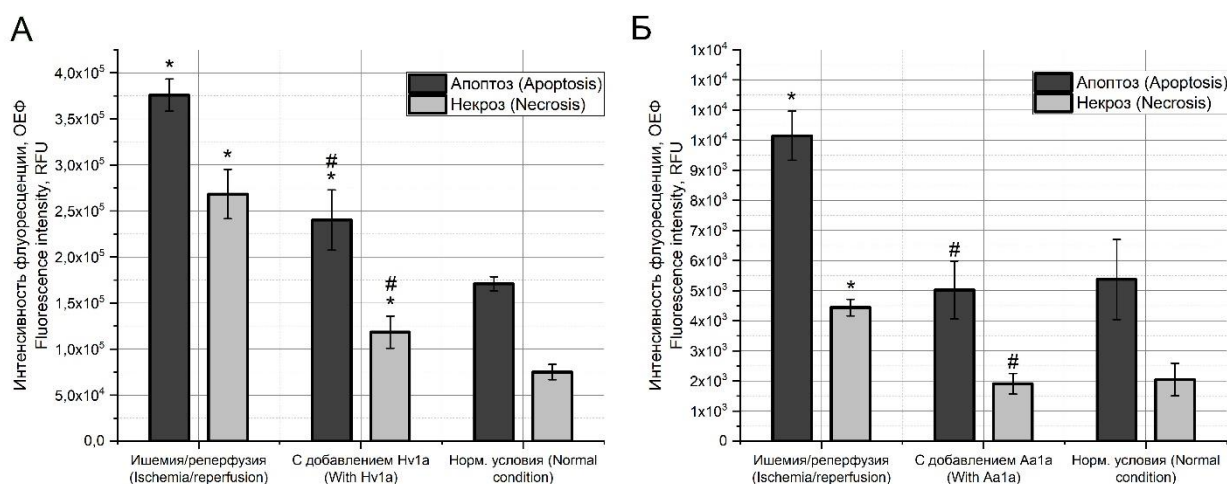


Через 3 ч от начала реперфузии в питательную среду добавлялись красители Yo-Pro 1 (1 мкМ) и PI (1 мкМ) [13] для фиксации уровня апоптоза и некроза соответственно. Для анализа концентраций ионов кальция и натрия среда для реперфузии убиралась через 3 ч от начала стадии и заменялась на фосфатно-солевой буфер. В буфер добавлялись красители Rhod-2 AM (500 нМ) для ионов кальция [14] и ION NARIUM Green 2 AM (500 нМ) для ионов натрия [15]. Для анализа изменения уровня pH использовался краситель BCECF AM (500 нМ) [16]. Краситель добавлялся в различные промежутки времени: после окончания ишемии (0 мин), через 30 мин, 1,5 и 3 ч от начала реперфузии. Культура с красителями инкубировалась в течение 20 мин в темноте при 37 °С и 5 % CO<sub>2</sub>. После этого среда или буфер, содержащие красители, удалялись и промывались фосфатно-солевым буфером 2 раза. Анализ флуоресценции проводился на мультимодальном планшетном ридере CLARIO Star (BMG LabTech, Германия) в режиме матричного сканирования.

Каждый эксперимент выполнялся в трех повторях. Для анализа достоверности отличия использовался критерий Манна – Уитни, для устранения эффекта множественного сравне-

ния – критерий Бонферрони. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p \leq 0,01$ .

**Результаты.** В ходе экспериментов по моделированию условий ишемии/реперфузии в культуре CHO-K1 было выявлено, что происходит значительное увеличение уровня как апоптоза, так и некроза относительно групп, не подвергшихся воздействию (нормальные условия) (рис. 1). При анализе влияния токсинов omega-hexatoxin-Hv1a, ингибитора кальциевых каналов, и mu-agatoxin-Aa1a, ингибитора натриевых каналов, в концентрации 50 нМ на уровень клеточной гибели в сменяющихся условиях ишемии и реперфузии было отмечено, что оба токсина способны снижать апоптоз и некроз. При этом токсин omega-hexatoxin-Hv1a снижает уровень апоптоза почти на 40 % (рис. 1А), в то время как при совместной инкубации с токсином mu-agatoxin-Aa1a уровень апоптоза падает почти на 50 % и достигает нормальных значений (рис. 1Б). В отношении уровня некроза картина аналогична: оба токсина снижают уровень некроза почти на 60 %, однако токсин mu-agatoxin-Aa1a, ингибитор натриевых каналов, оказывает более выраженное влияние и снижает уровень некроза до нормы.

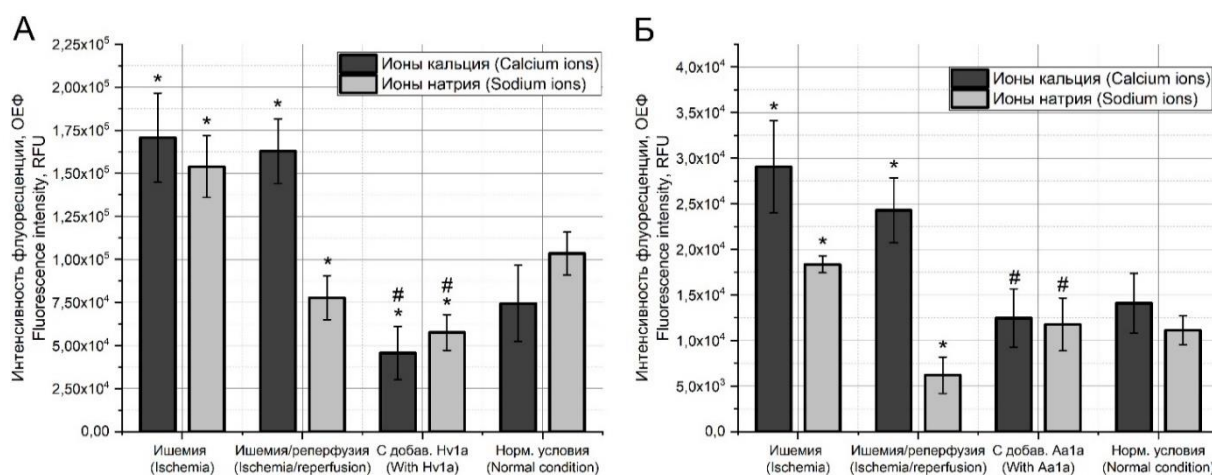


**Рис. 1.** Уровень апоптоза и некроза при моделировании условий ишемии/реперфузии в культуре CHO-K1 совместно с токсинами omega-hexatoxin-Hv1a (А) и mu-agatoxin-Aa1a (Б) в концентрации 50 нМ (\* – отличие от группы «нормальные условия»; # – отличие от группы «ишемия/реперфузия»)

**Fig. 1.** Apoptosis and necrosis levels under simulated ischemia/reperfusion in CHO-K1 culture with omega-hexatoxin-Hv1a (A) and mu-agatoxin-Aa1a (B) at a concentration of 50 нМ (\* – difference from the norm; # – difference from the ischemia/reperfusion)

При анализе внутриклеточных концентраций ионов кальция и натрия в культуре клеток СНО-К1 в условиях трехчасовой ишемии зафиксировано значительное увеличение концентраций как кальция, так и натрия. При этом последующая трехчасовая реперфузия поддерживает повышенный уровень кальция, однако уровень натрия снижается до значений ниже нормальных (рис. 2А, Б). Добавление токсинов на стадии реперфузии приводит к различным результатам. Токсин *omega*-hexatoxin-Hv1a, ингибитор кальциевых каналов,

вызывает резкое, почти в 4 раза, снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция и дополнительно почти в 1,5 раза ионов натрия, что в обоих случаях ниже концентраций в нормальных условиях. С другой стороны, токсин *mu*-agatoxin-Aa1a, ингибитор натриевых каналов, вызывает снижение концентрации кальция до нормального уровня, в то время как концентрация натрия повышается относительно группы «ишемия/реперфузия» до нормальных значений.



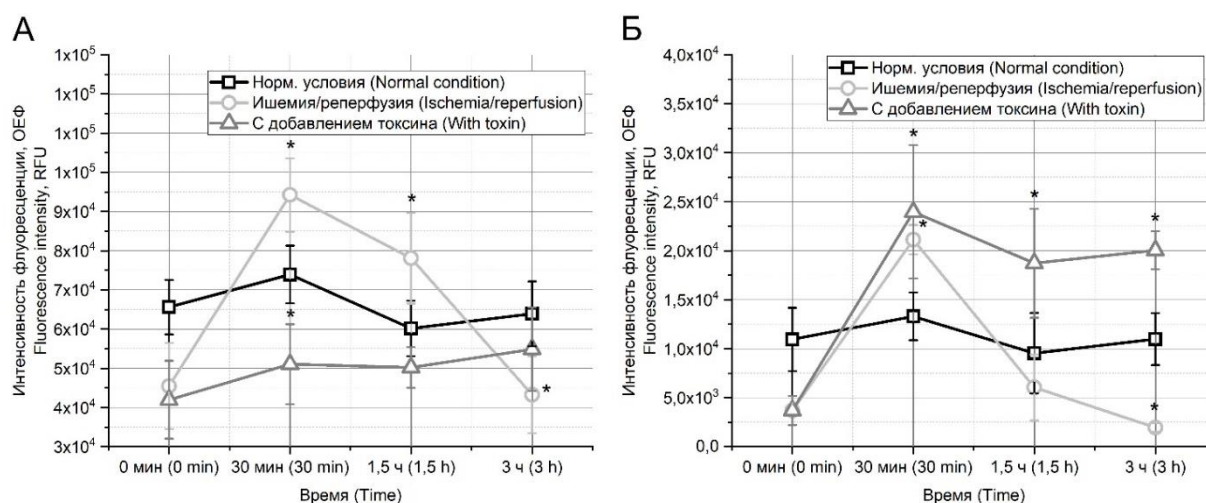
**Рис. 2.** Концентрация ионов кальция и натрия при моделировании условий ишемии/реперфузии в культуре СНО-К1 при совместной инкубации с токсинами *omega*-hexatoxin-Hv1a (А) и *mu*-agatoxin-Aa1a (Б) в концентрации 50 нМ

(\* – отличие от группы «нормальные условия»; # – отличие от группы «ишемия/реперфузия»)

**Fig. 2.** Calcium and sodium ion concentrations under simulated ischemia/reperfusion in CHO-K1 culture during coinubation with *omega*-hexatoxin-Hv1a (A) and *mu*-agatoxin-Aa1a (B) at a concentration of 50 nM (\* – difference from the norm; # – difference from ischemia/reperfusion)

Поскольку при моделировании условий ишемии/реперфузии в культуре СНО-К1 отмечено изменение внутриклеточных концентраций ионов кальция и натрия, происходит и изменение уровня рН. Так, сразу после трех часов ишемии отмечается пониженный уровень рН (рис. 3). Затем в первые 30 мин после начала реперфузии в контрольной группе наблюдается резкое увеличение рН выше нормального уровня с последующим снижением в течение 2,5 ч до уровня ниже нормальных условий. Эффект, оказанный токсинами, в данном случае носит различный характер.

Токсин *omega*-hexatoxin-Hv1a, ингибитор кальциевых каналов, поддерживает пониженный уровень рН практически 1,5 ч от начала реперфузии. После этого рН достигает нормального уровня и сохраняется на данных значениях до конца реперфузии (рис. 3А). Токсин *mu*-agatoxin-Aa1a, ингибитор натриевых каналов, действует по другому механизму. В первые 30 мин рН также повышается, однако в последующий 1 ч не отмечается резкого снижения, как в контрольной группе, а происходит поддержание на повышенном уровне в течение последующих 1,5 ч (рис. 3Б).



**Рис. 3.** Уровень pH при моделировании условий ишемии/реперфузии в культуре CHO-K1 при совместной инкубации с токсинами omega-hexatoxin-Hv1a (А) и mu-agatoxin-Aa1a (Б) в концентрации 50 нМ

(\* – отличие от группы «нормальные условия» в той же временной точке)

**Fig. 3.** pH level under simulated ischemia/reperfusion in CHO-K1 culture during coincubation with omega-hexatoxin-Hv1a (A) and mu-agatoxin-Aa1a (B) at a concentration of 50 nM

(\* – difference from the norm at the same time point)

**Обсуждение.** В развитии ишемически-реперфузионного повреждения принимают участие различные типы ионов. Ключевую роль играют не только ионы кальция как вторичные мессенджеры в развитии клеточной гибели, но и ионы натрия, которые опосредованно вызывают повышение концентрации ионов кальция на стадии ишемии. Оказывать влияние на концентрацию ионов в клетке можно с использованием ингибиторов кальциевых и натриевых ионных каналов, которые находятся на поверхности мембраны. О действии кальциевых блокаторов как ингибиторов клеточной гибели при ишемически-реперфузионном повреждении хорошо известно. Предварительное лечение верапамилом, блокатором потенциал-зависимых кальциевых каналов, перед ишемией-реперфузией у животных приводило к значительному ингибированию накопления кальция в кардиомиоцитах [17]. Аналогичное использование дилтиазема на кроличьей модели ишемии-реперфузии спинного мозга [18] и на крысиной модели ишемии инфаркта [19] также показало цитопротекторный эффект. Подобный эффект наблюдается при действии блокатора кальцие-

вых каналов L-типа – бенидипина. Как показывают исследования, бенидипин снижает апоптоз и некроз при моделировании условий ишемии/реперфузии в экспериментах *in vivo* [20]. Было установлено, что ингибирование натриевых каналов тетродотоксином ослабляет активацию каспазы-3 и апоптоз [21]. Сакситоксин, блокатор натриевых каналов, предотвращает индуцированный анти-Fas-апоптоз в Т-клетках Jurkat, предотвращая приток натрия [22].

Несмотря на то что ингибиторы кальциевых и ингибиторы натриевых каналов в условиях реперфузии после ишемии вызывают снижение клеточной гибели, механизмы их действия различаются. Например, в случае с действием верапамила в культуре кардиомиоцитов при моделировании условий ишемии-реперфузии блокатор стимулировал передачу антиоксидантных сигналов SIRT1 (никотинамид-аденозиндинуклеотид-зависимая деацетилаза, которая выполняет широкий спектр функций внутри клетки [23]) и подавлял оксидативный стресс [17]. Бенидипин в крысиной модели ишемии миокарда значительно снижал высвобождение митохондриального ци-

тохрома С, активацию каспазы-9 и ослаблял последующую каспазу-3 [20]. В случае с ингибированием натриевых каналов также наблюдаются различия в действии. Так, как упоминалось выше, тетродотоксин снижает активацию каспазы-3 [21].

В данном исследовании использовались пептидные ингибиторы кальциевых и натриевых ионных каналов – соответственно токсин *omega-hexatoxin-Nv1a* и токсин *mu-agatoxin-Aa1a*. Оба токсина в концентрации 50 нМ значительно снижали уровень апоптоза и некроза в клеточной культуре СНО-К1 после 3 ч ишемии с последующей трехчасовой реперфузией (рис. 1), однако механизм их действия был различен. Так, ингибитор кальциевых каналов *omega-hexatoxin-Nv1a* вызывал значительное снижение концентрации ионов кальция и натрия (рис. 2А). В данном случае резкое изменение концентраций до уровня ниже нормальных условий объясняет менее выраженное снижение уровня апоптоза и некроза в сравнении с ингибитором натриевых каналов и, скорее всего, связано с повышенной дозой токсина. Несмотря на это, уровень рН при действии *omega-hexatoxin-Nv1a* медленно поднимался до физиологического уровня на протяжении всей стадии реперфузии (рис. 3А), что также коррелирует с уровнем апоптоза и некроза. В отличие от ингибитора кальциевых каналов, ингибитор натриевых каналов вызывал снижение обоих типов ионов до нормального уровня (рис. 2Б), в то время как в контрольной группе концентрация ионов натрия снижалась резко. При этом уровень рН подни-

мался в начале реперфузии, как и в контрольной необработанной группе, но затем медленно снижался до физиологического, в отличие от контрольной группы, где уровень рН резко падал до уровня ниже физиологического (рис. 3Б).

В итоге пептидные токсины – ингибиторы кальциевых и натриевых каналов снижают уровень апоптоза и некроза в культуре СНО-К1 при моделировании условий ишемии-реперфузии. Ингибитор кальциевых каналов снижает гибель клеток за счет снижения концентраций ионов кальция и натрия и поддержания физиологического уровня рН на протяжении всей стадии реперфузии. Ингибитор натриевых каналов снижает гибель за счет снижения концентрации кальция и повышения концентрации натрия, а также за счет поддержания повышенного уровня рН на стадии реперфузии.

**Заключение.** Таким образом, несмотря на то что в развитии ишемически-реперфузионного повреждения важную роль играют как концентрация ионов кальция, так и концентрация ионов натрия, а также их влияние друг на друга, ингибирование определенных типов каналов оказывает различный эффект на внутриклеточные процессы с одинаковым результатом в виде снижения клеточной гибели. Поскольку исследованные токсины могут быть использованы для разработки лекарственных препаратов, способствующих снижению ишемически-реперфузионного повреждения, полученные данные можно учитывать при планировании результатов с определенным эффектом.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FEUF-2022-0008).*

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

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Юрова Е.В., Саенко Ю.В., Фомин А.Н.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала:

Юрова Е.В., Белобородов Е.А., Расторгуева Е.В.

Статистическая обработка данных: Погодина Е.С.

Анализ и интерпретация данных: Юрова Е.В., Саенко Ю.В., Фомин А.Н.

Написание и редактирование текста: Юрова Е.В., Погодина Е.С.

**Литература**

1. *Sánchez-Hernández C.D., Torres-Alarcón L.A., González-Cortés A., Peón A.N.* Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches. *Mediators Inflamm.* 2020; 3: 1–13. DOI: 10.1155/2020/8405370.
2. *Kuriakose D., Xiao Z.* Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 7609. DOI: 10.3390/ijms21207609.
3. *Soares R.O.S., Losada D.M., Jordani M.C., Évora P., Castro-E-Silva O.* Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (20): 5034. DOI: 10.3390/ijms20205034.
4. *Wu M.Y., Yiang G.T., Liao W.T., Tsai A.P., Cheng Y.L., Cheng P.W., Li C.Y., Li C.J.* Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 46 (4): 1650–1667. DOI: 10.1159/000489241.
5. *Pittas K., Vrachatis D.A., Angelidis C., Tsoucalas S., Giannopoulos G., Deftereos S.* The Role of Calcium Handling Mechanisms in Reperfusion Injury. *Curr Pharm Des.* 2018; 24 (34): 4077–4089. DOI: 10.2174/1381612825666181120155953.
6. *Zhang Q., Jia M., Wang Y., Wang Q., Wu J.* Cell Death Mechanisms in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Neurochem Res.* 2022; 47 (12): 3525–3542. DOI: 10.1007/s11064-022-03697-8.
7. *Dongol Y.C., Cardoso F., Lewis R.J.* Spider Knottin Pharmacology at Voltage-Gated Sodium Channels and Their Potential to Modulate Pain Pathways. *Toxins.* 2019; 11: 626. DOI: 10.3390/toxins11110626.
8. *Bourinet E., Zamponi G.W.* Block of voltage-gated calcium channels by peptide toxins. *Neuropharmacology.* 2017; 127: 109–115. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.10.016.
9. *Godfraind T.* Discovery and Development of Calcium Channel Blockers. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 286. DOI: 10.3389/fphar.2017.00286.
10. *Guillaume P., Jérôme G., Charlotte P., Laurent C., Jean-Christophe G.* KNOTTIN: the database of inhibitor cystine knot scaffold after 10 years, toward a systematic structure modeling. *Nucleic Acids Research.* 2018; 46: 454–458. DOI: 10.1093/nar/gkx1084.
11. *Iurova E., Beloborodov E., Rastorgueva E., Fomin A., Saenko Y.* Peptide Sodium Channels Modulator Mu-Agatoxin-Aa1a Prevents Ischemia-Reperfusion Injury of Cells. *Molecules.* 2023; 28: 3174. DOI: 10.3390/molecules28073174.
12. *Iurova E., Rastorgueva E., Beloborodov E., Pogodina E., Fomin A., Sugak D., Viktorov D., Tumorov I., Saenko Y.* Protective Effect of Peptide Calcium Channel Blocker Omega-Hexatoxin-Hv1a on Epithelial Cell during Ischemia – Reperfusion Injury. *Pharmaceuticals.* 2023; 16: 1314. DOI: 10.3390/ph16091314.
13. *Gallardo Bolaños J.M., Miró Morán Á., Balao da Silva C.M., Morillo Rodríguez A., Plaza Dávila M., Aparicio I.M., Tapia J.A., Ortega Ferrusola C., Peña F.J.* Autophagy and apoptosis have a role in the survival or death of stallion spermatozoa during conservation in refrigeration. *PLoS One.* 2012; 7 (1): e30688. DOI: 10.1371/journal.pone.0030688.
14. *Fonteriz R.I., de la Fuente S., Moreno A., Lobatón C.D., Montero M., Alvarez J.* Monitoring mitochondrial [Ca(2+)] dynamics with rhod-2, ratiometric pericam and aequorin. *Cell Calcium.* 2010; 48 (1): 61–69. DOI: 10.1016/j.ceca.2010.07.001.
15. *Tay B., Stewart T.A., Davis F.M., Deuis J.R., Vetter I.* Development of a high-throughput fluorescent no-wash sodium influx assay. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0213751. DOI: 10.1371/journal.pone.0213751.
16. *Alvarez-Leefmans F.J., Herrera-Pérez J.J., Márquez M.S., Blanco V.M.* Simultaneous measurement of water volume and pH in single cells using BCECF and fluorescence imaging microscopy. *Biophys J.* 2006; 90 (2): 608–618. DOI: 10.1529/biophysj.105.069450.
17. *Bao M., Huang W., Zhao Y., Fang X., Zhang Y., Gao F., Huang D., Wang B., Shi G.* Verapamil Alleviates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Attenuating Oxidative Stress via Activation of SIRT1. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 822640. DOI: 10.3389/fphar.2022.822640.
18. *Fansa I., Altug M.E., Melek I., Ucar E., Kontas T., Akcora B., Atik E., Duman T.* The neuroprotective and anti-inflammatory effects of diltiazem in spinal cord ischaemia-reperfusion injury. *J Int Med Res.* 2009; 37 (2): 520–533. DOI: 10.1177/147323000903700228.
19. *Wei Y., Meng T., Sun C.* Protective effect of diltiazem on myocardial ischemic rats induced by isoproterenol. *Mol Med Rep.* 2018; 17 (1): 495–501. DOI: 10.3892/mmr.2017.7906.

20. Liu H.R., Gao F., Tao L., Yan W.L., Gao E., Christopher T.A., Lopez B.L., Hu A., Ma X.L. Antiapoptotic mechanisms of benidipine in the ischemic/reperfused heart. *Br J Pharmacol.* 2004; 142 (4): 627–634. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705847.
21. Banasiak K.J., Burenkova O., Haddad G.G. Activation of voltage-sensitive sodium channels during oxygen deprivation leads to apoptotic neuronal death. *Neuroscience.* 2004; 126 (1): 31–44. DOI: 10.1016/S0306-4522(03)00425-1.
22. Bortner C.D., Cidlowski J.A. Uncoupling cell shrinkage from apoptosis reveals that Na<sup>+</sup> influx is required for volume loss during programmed cell death. *J Biol Chem.* 2003; 278 (40): 39176–39184. DOI: 10.1074/jbc.M303516200.
23. Rahman S., Islam R. Mammalian Sirt1: insights on its biological functions. *Cell Commun Signal.* 2011; 9: 11. DOI: 10.1186/1478-811X-9-11.

Поступила в редакцию 06.12.2023; принята 05.02.2024.

#### Авторский коллектив

**Юрова Елена Валерьевна** – младший научный сотрудник лаборатории разработки пептидных лекарственных препаратов и вакцин НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

**Расторгуева Евгения Владимировна** – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии, младший научный сотрудник лаборатории разработки пептидных лекарственных препаратов и вакцин НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

**Белобородов Евгений Алексеевич** – младший научный сотрудник лаборатории разработки пептидных лекарственных препаратов и вакцин НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

**Погодина Евгения Сергеевна** – кандидат биологических наук, начальник лаборатории разработки пептидных лекарственных препаратов и вакцин НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: janeg1411@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

**Фомин Александр Николаевич** – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории разработки пептидных лекарственных препаратов и вакцин НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: mr.fominan@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0826-1857>.

**Саенко Юрий Владимирович** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории разработки пептидных лекарственных препаратов и вакцин НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

#### Образец цитирования

Юрова Е.В., Расторгуева Е.В., Белобородов Е.А., Погодина Е.С., Фомин А.Н., Саенко Ю.В. Сравнительный анализ механизмов действия пептидных токсинов – ингибиторов кальциевых и натриевых каналов при ишемии/реперфузии. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 2: 155–165. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-155-165.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF MECHANISMS OF ACTION OF PEPTIDE TOXINS, INHIBITORS OF CALCIUM AND SODIUM CHANNELS, UNDER ISCHEMIA/REPERFUSION

E.V. Yurova, E.V. Rastorgueva, E.A. Beloborodov, E.S. Pogodina,  
A.N. Fomin, Yu.V. Saenko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Ischemia contributes to many pathological conditions encountered in clinical practice. Besides, subsequent reperfusion may worsen tissue damage, exacerbating injuries caused by ischemia. Shifts in the balance of calcium and sodium ions play a major role in the development of ischemia-reperfusion injury. Inhibitors of calcium and sodium ion channels located on the membrane surface can help to avoid a sharp disturbance in the ion balance. Although such inhibitors reduce cell death, their mechanisms of action differ.*

*The aim of the study is to conduct a comparative analysis of the mechanisms of action of peptide inhibitors of calcium and sodium channels on ischemia-reperfusion damage to epithelial cells.*

*Materials and Methods. Peptide synthesizer was used for toxin synthesis. Chromatography and mass spectrometry were used for quality control. Analysis of cell death, changes in calcium and sodium ion concentrations, and pH levels were performed using fluorescent dyes and a multimodal reader.*

*Results. It was found that peptide inhibitors of calcium and sodium channels reduce apoptosis and necrosis levels in CHO-K1 culture under simulated ischemia/reperfusion. The calcium channel inhibitor reduces cell death by lowering calcium and sodium ion concentrations and maintaining physiological pH levels throughout the reperfusion phase. The sodium channel inhibitor reduces death by lowering calcium and increasing sodium concentrations, and by maintaining an elevated pH throughout the reperfusion phase.*

*Conclusion. Although both calcium and sodium concentrations as well as their mutual influence play an important role in the development of ischemia-reperfusion injury, inhibition of certain channels has different effects on intracellular processes with the same result, namely reduced cell death.*

**Key words:** ischemia, reperfusion, calcium, sodium, peptide toxins, ion channels.

*The work is financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. FEUF-2022-0008).*

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

### Author contributions

Research concept and design: Yurova E.V., Saenko Yu.V., Fomin A.N.

Literature search, participation in the study, data processing:

Yurova E.V., Beloborodov E.A., Rastorgueva E.V.

Statistical data processing: Pogodina E.S.

Data analysis and interpretation: Yurova E.V., Saenko Yu.V., Fomin A.N.

Text writing and editing: Yurova E.V., Pogodina E.S.

### References

1. Sánchez-Hernández C.D., Torres-Alarcón L.A., González-Cortés A., Peón A.N. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches. *Mediators Inflamm.* 2020; 3: 1–13. DOI: 10.1155/2020/8405370.
2. Kuriakose D., Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 7609. DOI: 10.3390/ijms21207609.
3. Soares R.O.S., Losada D.M., Jordani M.C., Évora P., Castro-E-Silva O. Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (20): 5034. DOI: 10.3390/ijms20205034.
4. Wu M.Y., Yiang G.T., Liao W.T., Tsai A.P., Cheng Y.L., Cheng P.W., Li C.Y., Li C.J. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 46 (4): 1650–1667. DOI: 10.1159/000489241.



5. Pittas K., Vrachatis D.A., Angelidis C., Tsoucala S., Giannopoulos G., Deftereos S. The Role of Calcium Handling Mechanisms in Reperfusion Injury. *Curr Pharm Des.* 2018; 24 (34): 4077–4089. DOI: 10.2174/1381612825666181120155953.
6. Zhang Q., Jia M., Wang Y., Wang Q., Wu J. Cell Death Mechanisms in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Neurochem Res.* 2022; 47 (12): 3525–3542. DOI: 10.1007/s11064-022-03697-8.
7. Dongol Y.C., Cardoso F., Lewis R.J. Spider Knottin Pharmacology at Voltage-Gated Sodium Channels and Their Potential to Modulate Pain Pathways. *Toxins.* 2019; 11: 626. DOI: 10.3390/toxins11110626.
8. Bourinet E., Zamponi G.W. Block of voltage-gated calcium channels by peptide toxins. *Neuropharmacology.* 2017; 127: 109–115. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.10.016.
9. Godfraind T. Discovery and Development of Calcium Channel Blockers. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 286. DOI: 10.3389/fphar.2017.00286.
10. Guillaume P., Jérôme G., Charlotte P., Laurent C., Jean-Christophe G. KNOTTIN: the database of inhibitor cystine knot scaffold after 10 years, toward a systematic structure modeling. *Nucleic Acids Research.* 2018; 46: 454–458. DOI: 10.1093/nar/gkx1084.
11. Iurova E., Beloborodov E., Rastorgueva E., Fomin A., Saenko Y. Peptide Sodium Channels Modulator Mu-Agatoxin-Aa1a Prevents Ischemia-Reperfusion Injury of Cells. *Molecules.* 2023; 28: 3174. DOI: 10.3390/molecules28073174.
12. Iurova E., Rastorgueva E., Beloborodov E., Pogodina E., Fomin A., Sugak D., Viktorov D., Tumorov I., Saenko Y. Protective Effect of Peptide Calcium Channel Blocker Omega-Hexatoxin-Hv1a on Epithelial Cell during Ischemia – Reperfusion Injury. *Pharmaceuticals.* 2023; 16: 1314. DOI: 10.3390/ph16091314.
13. Gallardo Bolaños J.M., Miró Morán Á., Balao da Silva C.M., Morillo Rodríguez A., Plaza Dávila M., Aparicio I.M., Tapia J.A., Ortega Ferrusola C., Peña F.J. Autophagy and apoptosis have a role in the survival or death of stallion spermatozoa during conservation in refrigeration. *PLoS One.* 2012; 7 (1): e30688. DOI: 10.1371/journal.pone.0030688.
14. Fonteriz R.I., de la Fuente S., Moreno A., Lobatón C.D., Montero M., Alvarez J. Monitoring mitochondrial [Ca(2+)] dynamics with rhod-2, ratiometric pericam and aequorin. *Cell Calcium.* 2010; 48 (1): 61–69. DOI: 10.1016/j.ceca.2010.07.001.
15. Tay B., Stewart T.A., Davis F.M., Deuis J.R., Vetter I. Development of a high-throughput fluorescent no-wash sodium influx assay. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0213751. DOI: 10.1371/journal.pone.0213751.
16. Alvarez-Leefmans F.J., Herrera-Pérez J.J., Márquez M.S., Blanco V.M. Simultaneous measurement of water volume and pH in single cells using BCECF and fluorescence imaging microscopy. *Biophys J.* 2006; 90 (2): 608–618. DOI: 10.1529/biophysj.105.069450.
17. Bao M., Huang W., Zhao Y., Fang X., Zhang Y., Gao F., Huang D., Wang B., Shi G. Verapamil Alleviates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Attenuating Oxidative Stress via Activation of SIRT1. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 822640. DOI: 10.3389/fphar.2022.822640.
18. Fansa I., Altug M.E., Melek I., Ucar E., Kontas T., Akcora B., Atik E., Duman T. The neuroprotective and anti-inflammatory effects of diltiazem in spinal cord ischaemia-reperfusion injury. *J Int Med Res.* 2009; 37 (2): 520–533. DOI: 10.1177/147323000903700228.
19. Wei Y., Meng T., Sun C. Protective effect of diltiazem on myocardial ischemic rats induced by isoproterenol. *Mol Med Rep.* 2018; 17 (1): 495–501. DOI: 10.3892/mmr.2017.7906.
20. Liu H.R., Gao F., Tao L., Yan W.L., Gao E., Christopher T.A., Lopez B.L., Hu A., Ma X.L. Antiapoptotic mechanisms of benidipine in the ischemic/reperfused heart. *Br J Pharmacol.* 2004; 142 (4): 627–634. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705847.
21. Banasiak K.J., Burenkova O., Haddad G.G. Activation of voltage-sensitive sodium channels during oxygen deprivation leads to apoptotic neuronal death. *Neuroscience.* 2004; 126 (1): 31–44. DOI: 10.1016/S0306-4522(03)00425-1.
22. Bortner C.D., Cidrowski J.A. Uncoupling cell shrinkage from apoptosis reveals that Na<sup>+</sup> influx is required for volume loss during programmed cell death. *J Biol Chem.* 2003; 278 (40): 39176–39184. DOI: 10.1074/jbc.M303516200.
23. Rahman S., Islam R. Mammalian Sirt1: insights on its biological functions. *Cell Commun Signal.* 2011; 9: 11. DOI: 10.1186/1478-811X-9-11.



**Information about the authors**

**Yurova Elena Valer'evna**, Junior Researcher, Laboratory for Peptide Therapeutics and Vaccine Development, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

**Rastorgueva Evgeniya Vladimirovna**, Senior Lecturer, Chair of General and Clinical Pharmacology with a course in Microbiology, Junior Researcher, Laboratory for Peptide Therapeutics and Vaccine Development, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

**Beloborodov Evgeniy Alekseevich**, Junior Researcher, Laboratory for Peptide Therapeutics and Vaccine Development, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

**Pogodina Evgeniya Sergeevna**, Candidate of Sciences (Biology), Head of the Laboratory for Peptide Therapeutics and Vaccine Development, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: janeg1411@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

**Fomin Aleksandr Nikolaevich**, Candidate of Sciences (Engineering), Senior Researcher, Laboratory for Peptide Therapeutics and Vaccine Development, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: mr.fominan@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0826-1857>.

**Saenko Yuriy Vladimirovich**, Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher, Laboratory for Peptide Therapeutics and Vaccine Development, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

**For citation**

Yurova E.V., Rastorgueva E.V., Beloborodov E.A., Pogodina E.S., Fomin A.N., Saenko Yu.V. Sravnitel'nyy analiz mekhanizmov deystviya peptidnykh toksinov – ingibitorov kal'tsievykh i natrievykh kanalov pri ishemii/reperfuzii [Comparative analysis of mechanisms of action of peptide toxins, inhibitors of calcium and sodium channels, under ischemia/reperfusion]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 2: 155–165. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-155-165 (in Russian).

УДК 615.849.12

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-166-174

## ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА В МОДЕЛИ ОСТРОГО ПОСТЛУЧЕВОГО ПАНКРЕАТИТА

Г.А. Демяшкин, Д.И. Угурчиева, В.А. Якименко, М.А. Вадюхин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, г. Москва, Россия

*Исследования постлучевых поражений поджелудочной железы (ПЖЖ) после облучения заряженными частицами (электроны, протоны) немногочисленны. Установлена эффективность применения некоторых антиоксидантов для снижения диапазона и глубины постлучевых повреждений ПЖЖ. Однако механизмы радиационно-индуцированного повреждения ПЖЖ окончательно не раскрыты, а исследования ее эндокринного аппарата после облучения электронами единичны.*

*Цель – оценка экспрессии инсулина и глюкагона в панкреатических островках после введения N-ацетилцистеина в модели острого постлучевого панкреатита.*

*Материалы и методы. Крысы линии Wistar (n=60) были поделены на четыре экспериментальные группы: I – контрольная (n=10); II (n=20) – фракционное локальное облучение электронами; III (n=20) – введение N-ацетилцистеина перед облучением электронами; IV (n=10) – введение N-ацетилцистеина. Животных всех групп выводили из эксперимента через неделю после последней фракции. Фрагменты ПЖЖ готовили для проведения морфологического и иммуногистохимического (с антителами к инсулину и глюкагону) исследований. Сравнения проводили с использованием дисперсионного анализа. Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью теста Крускала – Уоллиса и U-теста Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.*

*Результаты. При иммуногистохимическом исследовании через неделю после облучения электронами в суммарной облучающей дозе (СОД) 25 Гр наблюдали снижение уровней экспрессии инсулина (2 балла) и глюкагона (1 балл) по сравнению с контрольной группой. В группе предлучевого введения N-ацетилцистеина через неделю после облучения электронами количество иммунопозитивных инсулоцитов (2–3 балла) и глюкагоноцитов (2 балла) было приближено к контрольным значениям. Выводы. Локальное облучение электронами в СОД 25 Гр через неделю приводит к снижению эндокринной активности инсулоцитов и глюкагоноцитов, которая частично сохраняется после предлучевого введения N-ацетилцистеина, что указывает на его протективный эффект.*

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, инсулоциты, глюкагоноциты, облучение электронами, N-ацетилцистеин.

**Введение.** В настоящее время высокая вероятность развития постлучевых состояний обусловлена применением ионизирующего излучения в медицине, а также риском техногенных катастроф. Были разработаны многочисленные нормы (Радиационная защита и безопасность источников излучения: международные основные нормы безопасности МАГАТЭ, 2015) и правила (СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009» от 7.07.2009), регламентирующие надзор за радиоактивностью, однако актуальной остается разработка методов профилактики и лечения постлучевых поражений органов [1].

Исследования постлучевых поражений поджелудочной железы после облучения заряженными частицами (электроны, протоны) немногочисленны, однако электронотерапия является одним из перспективных методов в радиобиологии и может быть использована для моделирования острого постлучевого панкреатита [2].

Исследователи обнаружили эффективность применения некоторых антиоксидантов для снижения диапазона и глубины постлучевых повреждений поджелудочной железы [3, 4]. Одним из препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, является N-аце-

тилцистеин, который препятствует развитию оксидативного стресса путем связывания свободных радикалов после воздействия заряженных частиц [5].

В подавляющем большинстве морфологических исследований функциональную оценку эндокринной активности поджелудочной железы осуществляли по уровням двух ключевых гормонов, ответственных за регуляцию углеводного обмена, – инсулина и глюкагона. Некоторые авторы описывали резкое снижение содержания этих гормонов и, как следствие, подтверждали недостаточность эндокринного аппарата поджелудочной железы в модели сахарного диабета после введения, например, стрептозоцина или D-галактозы [6, 7]. Их токсический эффект во многом схож с действием ионизирующего излучения и в большей степени заключается в генерации высоких концентраций свободных радикалов, запускающих гибель клеток поджелудочной железы путем апоптоза.

Однако механизмы радиационно-индуцированного повреждения поджелудочной железы окончательно не раскрыты, а исследования ее эндокринного аппарата после облучения электронами единичны. Кроме того, интересным представляется изучение функционального статуса эндокринных клеток поджелудочной железы, защищенных от воздействия ионизирующего излучения введением N-ацетилцистеина. Полученные результаты в будущем могут послужить основой для разработки эффективных мер профилактики острого постлучевого панкреатита.

**Цель исследования.** Оценка экспрессии инсулина и глюкагона в панкреатических островках после введения N-ацетилцистеина в модели острого постлучевого панкреатита.

**Материалы и методы.** Крысы линии Wistar (n=60) были поделены на четыре экспериментальные группы:

I (n=10) – контрольная, в которой вводили раствор NaCl 0,9 %;

II (n=20) – фракционное локальное облучение электронами в суммарной облучающей дозе (СОД) 25 Гр;

III (n=20) – интраперитонеальное введение N-ацетилцистеина в дозе 120 мг/кг за 1 ч

до локального облучения электронами в СОД 25 Гр;

IV (n=10) – интраперитонеальное введение N-ацетилцистеина в дозе 120 мг/кг.

Локальное облучение животных электронами проводили на линейном акселераторе NOVAC-11. Животных всех групп выводили из эксперимента путем введения высоких доз анестетика через неделю после последней фракции. Все манипуляции выполняли согласно Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (ЕЭС, Страсбург, 1985) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

При проведении гистологического исследования фрагменты поджелудочной железы фиксировали в растворе забуференного формалина, после проводки в автоматическом режиме заливали в парафиновые блоки, готовили серийные срезы (толщиной 2 мкм), депарафинировали, дегидратировали и окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические микропрепараты изучали под микроскопом Leica DM2000 с микрофотосъемкой. Оценивали степень повреждения поджелудочной железы по стандартным критериям с применением балльной шкалы от 0 до 3 баллов [8].

При иммуногистохимическом исследовании в качестве первичных использовали поликлональные антитела к цитоплазматическому антигену  $\beta$ -клеток – Insulin (Cell Marque, EP125; 1:300) и цитоплазматическому антигену  $\alpha$ -клеток – Glucagon (Cell Marque, 259A-15; 1:100). Для определения вторичных антител применяли универсальную двухкомпонентную систему детекции HiDef Detection™ HRP Polymer system (Cell Marque, США), анти-IgG мыши/кролика, пероксидазу хрена (HRP) и субстрат DAB. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Подсчет количества иммунопозитивных клеток проводили в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении  $\times 400$  (в %). Полученные количественные данные переводили в баллы в соответствии со шкалой: 0 баллов – менее 5 % позитивных клеток в островке поджелудочной железы, 1 балл – 6–25 % позитивных клеток в островке поджелудочной железы, 2 бал-

ла – 26–50 % позитивных клеток, 3 балла – более 50 % позитивных клеток в островке поджелудочной железы [9].

Полученные в результате подсчёта данные обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 12 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США). Данные выражали как среднее значение и стандартное отклонение. Сравнения проводили с использованием дисперсионного анализа. Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью теста Крускала – Уоллиса и U-теста Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Различия при  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

**Результаты.** При гистологическом анализе образцов поджелудочной железы через неделю после фракционного локального облучения электронами в СОД 25 Гр были обнаружены признаки острого постлучевого панкреатита: кистозное расширение и вакуолизация ацинусов – 2 балла, фокальный некроз паренхимы – 1 балл, отек – 3 балла, лимфоцитарная инфильтрация – 2 балла, а также геморрагии – 2 балла (рис. 1).

Введение N-ацетилцистеина в III группе привело к снижению диапазона и глубины

постлучевого повреждения поджелудочной железы: расширение и вакуолизация ацинусов – 1 балл, фокальный некроз паренхимы – 0 баллов, отек – 2 балла, лимфоцитарная инфильтрация – 1 балл, а также геморрагии – 0 баллов (рис. 1).

При иммуногистохимическом исследовании в панкреатических островках контрольной группы выявили окрашивание эндокринных клеток с антителами к инсулину (3 балла) и глюкагону (2 балла). Через неделю после воздействия фракционного облучения электронами в СОД 25 Гр наблюдали снижение уровней экспрессии инсулина (в 2,2 раза; 2 балла) и глюкагона (в 1,5 раза; 1 балл) по сравнению с контрольной группой. В группе предлучевого введения N-ацетилцистеина через неделю после облучения электронами в СОД 25 Гр количество иммунопозитивных эндокринных клеток было приближено к контрольным значениям: инсулин – в 1,5 раза меньше (2–3 балла), глюкагон – в 1,2 раза меньше (2 балла) (рис. 1). В IV группе не обнаружили достоверных различий по сравнению с контрольной группой как при морфологическом, так и при иммуногистохимическом исследовании (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

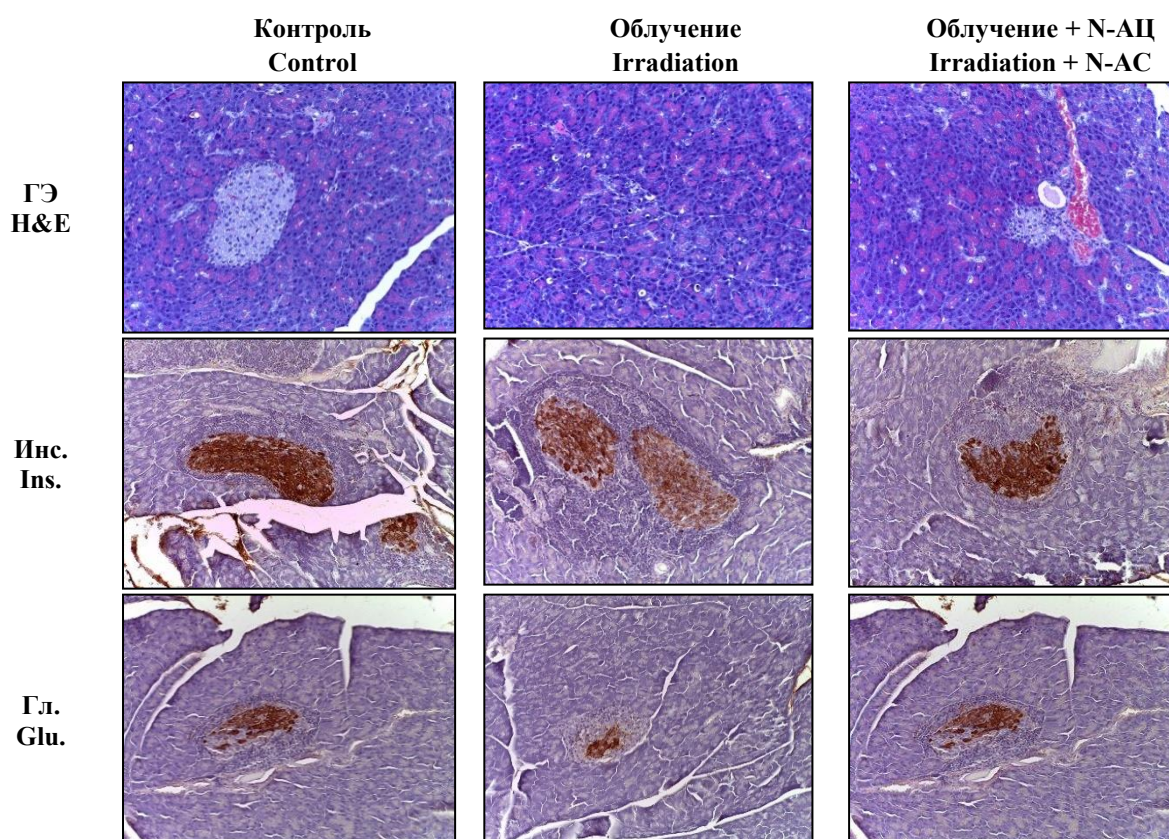
**Имуногистохимическая характеристика распределения инсулина и глюкагона в панкреатических островках контрольной и опытных групп**

**Immunohistochemical characteristics of insulin and glucagon distribution in pancreatic islets (control and experiment)**

Группа Group	Инсулин, % Insulin, %	Глюкагон, % Glucagon, %
Контроль Control	73,1±3,2	38,4±1,6
Облучение Irradiation	32,7±1,3*	24,5±0,9*
Облучение + N-АЦ Irradiation + N-AC	49,3±2,1*	33,1±1,2*
N-АЦ N-AC	70,6±2,5	36,8±1,5

**Примечание.** \* – статистически значимые различия по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), N-АЦ – N-ацетилцистеин.

**Note.** \* – the differences are statistically significant compared with the control ( $p < 0.05$ ), N-AC – N-acetylcysteine.



**Рис. 1.** Поджелудочная железа контрольной и опытных групп.

Верхний ряд – морфологическая картина, окрашивание гематоксилином и эозином (ГЭ), ×400.

Средний ряд – иммуногистохимическая картина с антителами к инсулину (Инс.), ×400.

Нижний ряд – иммуногистохимическая картина с антителами к глюкагону (Гл.), ×400.

N-АЦ – N-ацетилцистеин

**Fig. 1.** Pancreas of control and experimental groups.

Top row – morphological picture, hematoxylin and eosin (H&E) staining, ×400 magnification.

Middle row – immunohistochemical picture with insulin (Ins.) antibodies, ×400 magnification.

Bottom row – immunohistochemical picture with glucagon (Glu.) antibodies, ×400 magnification.

N-AC – N-acetylcysteine

**Обсуждение.** Известно, что ионизирующее излучение запускает прямые (генерация сшивок/разрывов ДНК, хромосомных aberrаций) и косвенные (оксидативный стресс в результате генерации активных форм кислорода и азота, других продуктов радиолитического распада воды, продуктов перекисного окисления липидов и др.) механизмы гибели клеток поджелудочной железы на фоне недостаточности факторов антиоксидантной защиты [10]. Ключевым каскадом в этом процессе считается апоптоз, однако не следует исключать возможности активации и других путей, например ферроптоза, митохондриально-опосредованного некроза и

др. [11, 12]. Это сопровождается уменьшением пула функционально активных клеток островков поджелудочной железы с развитием локальных признаков воспаления, что подтверждает обнаруженный нами через неделю после облучения электронами морфологический паттерн, соответствующий острому постлучевому панкреатиту.

Воздействие фракционного облучения электронами приводит к резкому снижению количества функционально активных клеток островков поджелудочной железы, ответственных за синтез двух основных гормонов-антагонистов, обеспечивающих метаболизм

глюкозы, – инсулина и глюкагона. Обнаруженные нами иммуногистохимические изменения подтверждают снижение экспрессии этих гормонов в островках поджелудочной железы облученных животных (II группа). Так, можно говорить о значительном уменьшении синтетической активности инсулоцитов ( $\beta$ -клеток) и глюкагоноцитов ( $\alpha$ -клеток) в результате их лучевого повреждения.

Некоторые авторы пришли к выводу, что лучевое повреждение островков поджелудочной железы на поздних сроках может приводить к развитию сахарного диабета на фоне снижения уровня инсулина плазмы крови [13, 14]. Кроме того, X-облучение всего тела в дозе 6 Гр в эксперименте на мышах увеличивало риск отдаленного развития инсулинорезистентности, изменения эпигенома и нарушения деления прогениторных клеток, особенно у животных, находящихся на высокожировой диете [15]. Несмотря на то что облучение электронами в нашем исследовании было локальным, что снижает риск развития инсулинорезистентности в жировой ткани и скелетных мышцах (в отличие от X-облучения всего тела), не исключено увеличение риска развития сахарного диабета в отдаленные сроки, связанного со снижением активности эндокринного аппарата поджелудочной железы. Однако необходимо проведение дальнейших, более детальных исследований с применением современных методов молекулярно-генетического анализа.

На основании перечисленных выше механизмов радиационной гибели эндокринных клеток поджелудочной железы можно говорить о ведущей роли оксидативного стресса в этом процессе. Ввиду несостоятельности за-

щитно-приспособительных механизмов антиоксидантной системы целесообразным представляется применение субстратов, обладающих антиоксидантной активностью, одним из которых, вероятно, является N-ацетилцистеин, что подтверждается результатами, полученными в нашем исследовании, и работами других авторов.

Механизм антиоксидантного действия N-ацетилцистеина в поджелудочной железе окончательно не изучен, однако можно предполагать, что он заключается в индукции физиологической защиты организма и связывании продуктов радиолиза воды, что оказывает тормозное влияние на генерацию новых цитотоксичных свободных радикалов [16, 17]. Хотя точное раскрытие механизмов антиоксидантного действия N-ацетилцистеина и нуждается в проведении новых исследований, посвященных молекулярно-биологической оценке его свойств, наше исследование в сочетании с единичными результатами, полученными другими авторами [18], демонстрирует вероятный протективный эффект предлучевого введения этого препарата с незначительной степенью радиационно-индуцированных морфологических и иммуногистохимических изменений по сравнению с группой контроля.

**Заключение.** При иммуногистохимическом исследовании функционального статуса  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы было выявлено, что локальное облучение электронами в СОД 25 Гр через неделю приводит к снижению их эндокринной активности, которая частично сохраняется после предлучевого введения N-ацетилцистеина, что указывает на его протективный эффект.

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

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Демяшкин Г.А., Угурчиева Д.И.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала:

Угурчиева Д.И., Вадюхин М.А., Якименко В.А.

Статистическая обработка данных: Якименко В.А., Вадюхин М.А.

Анализ и интерпретация данных: Угурчиева Д.И., Якименко В.А., Демяшкин Г.А.

Написание и редактирование текста: Демяшкин Г.А., Вадюхин М.А., Угурчиева Д.И.



**Литература**

1. Singh V.K., Seed T.M. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21 (3): 317–337. DOI: 10.1080/14656566.2019.1702968.
2. Donya M., Radford M., ElGuindy A., Firmin D., Yacoub M.H. Radiation in medicine: Origins, risks and aspirations. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014; 2014 (4): 437–448. DOI: 10.5339/gcsp.2014.57.
3. Cervelli T., Panetta D., Navarra T., Gadhiri S., Salvadori P., Galli A., Caramella D., Basta G., Picano E., Del Turco S. A New Natural Antioxidant Mixture Protects against Oxidative and DNA Damage in Endothelial Cell Exposed to Low-Dose Irradiation. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 9085947. DOI: 10.1155/2017/9085947.
4. Campesi I., Brunetti A., Capobianco G., Galistu A., Montella A., Ieri F., Franconi F. Sex Differences in X-ray-Induced Endothelial Damage: Effect of Taurine and N-Acetylcysteine. *Antioxidants.* 2023; 12: 77. DOI: 10.3390/antiox12010077.
5. Topcu A., Mercantepe F., Rakici S., Tumkaya L., Uydu H.A., Mercantepe T. An investigation of the effects of N-acetylcysteine on radiotherapy-induced testicular injury in rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2019; 392 (2): 147–157. DOI: 10.1007/s00210-018-1581-6.
6. Amin A., Lotfy M., Mahmoud-Ghoneim D., Adeghate E., Al-Akhras M., Al-Saadi M., Al-Rahmoun S., Hameed R. Pancreas-protective effects of chlorella in STZ-induced diabetic animal model: insights into the mechanism. *Journal of Diabetes Mellitus.* 2011; 1: 36–45. DOI: 10.4236/jdm.2011.13006.
7. El-Far A.H., Lebda M.A., Noreldin A.E., Atta M.S., Elewa Y.H.A., Elfeky M., Mousa S.A. Quercetin Attenuates Pancreatic and Renal D-Galactose-Induced Aging-Related Oxidative Alterations in Rats. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (12): 4348. DOI: 10.3390/ijms21124348.
8. El Agaty S., Asmaa I.A. Pathophysiological and immunohistochemical analysis of pancreas after renal ischemia/reperfusion injury: protective role of melatonin. *Archives of Physiology and Biochemistry.* 2020; 126 (3): 264–275. DOI: 10.1080/13813455.2018.1517182.
9. Mercantepe F., Tümkaya L., Mercantepe T., Yılmaz Rakıcı S. The effects of coenzyme Q10 (CoQ10) on ionizing radiation-induced pancreatic  $\beta$ -cell injury. *Endocrinol Res Pract.* 2023; 27 (3): 127–134. DOI: 10.5152/erp.2023.23245.
10. Reisz J.A., Bansal N., Qian J., Zhao W., Furdul C.M. Effects of ionizing radiation on biological molecules—mechanisms of damage and emerging methods of detection. *Antioxid Redox Signal.* 2014; 21 (2): 260–292. DOI: 10.1089/ars.2013.5489.
11. Lei G., Mao C., Yan Y., Zhuang L., Gan B. Ferroptosis, radiotherapy, and combination therapeutic strategies. *Protein Cell.* 2021; 12 (11): 836–857. DOI: 10.1007/s13238-021-00841-y.
12. Jiao Y., Cao F., Liu H. Radiation-induced Cell Death and Its Mechanisms. *Health Phys.* 2022; 123 (5): 376–386. DOI: 10.1097/HP.0000000000001601.
13. Baek J.Y., Lim D.H., Oh D., Nam H., Kim J.J., Lee J.H., Min B.H., Lee H. Increased Risk of Diabetes after Definitive Radiotherapy in Patients with Indolent Gastroduodenal Lymphoma. *Cancer Res Treat.* 2022; 54 (1): 294–300. DOI: 10.4143/crt.2021.073.
14. Bacarella N., Ruggiero A., Davis A.T. Whole Body Irradiation Induces Diabetes and Adipose Insulin Resistance in Nonhuman Primates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 106 (4): 878–886. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.034.
15. Nylander V., Ingerslev L.R., Andersen E., Fabre O., Garde C., Rasmussen M., Citirikkaya K., Bæk J., Christensen G.L., Aznar M., Specht L., Simar D., Barrès R. Ionizing Radiation Potentiates High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Reprograms Skeletal Muscle and Adipose Progenitor Cells. *Diabetes.* 2016; 65 (12): 3573–3584. DOI: 10.2337/db16-0364.
16. Ezeriņa D., Takano Y., Hanaoka K., Urano Y., Dick T.P. N-Acetyl Cysteine Functions as a Fast-Acting Antioxidant by Triggering Intracellular H<sub>2</sub>S and Sulfane Sulfur Production. *Cell Chem Biol.* 2018; 25 (4): 447–459.e4. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.01.011.
17. Minati M.A., Libert M., Dahou H., Jacquemin P., Assi M. N-Acetylcysteine Reduces the Pro-Oxidant and Inflammatory Responses during Pancreatitis and Pancreas Tumorigenesis. *Antioxidants.* 2021; 10 (7): 1107. DOI: 10.3390/antiox10071107.

18. Yilmaz H., Mercantepe F., Tumkaya L., Mercantepe T., Yilmaz A., Yilmaz R.S. The potential antioxidant effect of N-acetylcysteine on X-ray ionizing radiation-induced pancreas islet cell toxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023; 685: 149154. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.149154.

*Поступила в редакцию 15.12.2023; принята 23.02.2024.*

#### Авторский коллектив

**Демяшкин Григорий Александрович** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2; e-mail: dr.dga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>.

**Угурчиева Дали Ибрагимовна** – аспирант Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2; e-mail: daliyagurchieva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7308-8450>.

**Якименко Владислав Андреевич** – аспирант Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2; e-mail: Yavladislav87@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2308-6313>.

**Вадюхин Матвей Анатольевич** – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2; e-mail: vma20@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6235-1020>.

#### Образец цитирования

Демяшкин Г.А., Угурчиева Д.И., Якименко В.А., Вадюхин М.А. Особенности эндокринного аппарата поджелудочной железы после введения N-ацетилцистеина в модели острого постлучевого панкреатита. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 2: 166–174. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-166-174.

## CHARACTERISTICS OF ENDOCRINE COMPONENT OF PANCREAS AFTER ADMINISTRATION OF N-ACETYLCYSTEINE IN THE MODEL OF ACUTE RADIATION-INDUCED PANCREATITIS

**G.A. Demyashkin, D.I. Ugurchieva, V.A. Yakimenko, M.A. Vadyukhin**

Sechenov University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*Studies of radiation-induced pancreatic lesions after irradiation with charged particles (electrons, protons) are rare. The effectiveness of certain antioxidants to reduce pancreatic radiation-induced damage is proved. However, the mechanisms of radiation-induced pancreatic damage have not been fully disclosed, and studies of its endocrine component after electron irradiation are rare.*

*The aim of the paper is to assess insulin and glucagon expression in pancreatic islets after administration of N-acetylcysteine in the model of acute post-radiation pancreatitis.*

*Materials and Methods. Wistar rats (Rattus Wistar; n=60) were divided into four experimental groups: Group 1 (n=10) – control; Group 2 (n=20) – fractional local electron irradiation; Group 3 (n=20) – N-acetylcysteine before electron irradiation; Group 4 (n=10) – N-acetylcysteine. All animals were removed from the experiment a week after the last fraction. Pancreatic fragments were prepared for morphological and immunohistochemical (with insulin and glucagon antibodies) studies. Analysis of variance was used for comparison. Statistical analysis of the obtained data was performed according to the Kruskal–Wallis test and a Bonferroni-corrected Mann–Whitney U test.*

*Results. In an immunohistochemical study, a week after electron irradiation (total radiation dosage – 25 Gy), decreased expression levels of insulin (2 points) and glucagon (1 point) were observed compared with the control group. In the group of pre-irradiation administration of N-acetylcysteine, a week after*



electron irradiation, the number of immunopositive insulocytes (2–3 points) and glucagonocytes (2 points) was close to control values.

**Conclusion.** Seven-day local irradiation with electrons (total radiation dosage – 25 Gy) leads to a decrease in the endocrine activity of insulocytes and glucagonocytes, which is partially preserved after pre-irradiation administration of N-acetylcysteine, indicating its protective effect.

**Key words:** pancreas, insulocytes, glucagonocytes, electron irradiation, N-acetylcysteine.

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

### Author contributions

Research concept and design: Demyashkin G.A., Ugurchieva D.I.

Literature search, participation in research, data processing:

Ugurchieva D.I., Vadyukhin M.A., Yakimenko V.A.

Statistical data processing: Yakimenko V.A., Vadyukhin M.A.

Data analysis and interpretation: Ugurchieva D.I., Yakimenko V.A., Demyashkin G.A.

Text writing and editing: Demyashkin G.A., Vadyukhin M.A., Ugurchieva D.I.

### References

1. Singh V.K., Seed T.M. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21 (3): 317–337. DOI: 10.1080/14656566.2019.1702968.
2. Donya M., Radford M., ElGuindy A., Firmin D., Yacoub M.H. Radiation in medicine: Origins, risks and aspirations. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014; 2014 (4): 437–448. DOI: 10.5339/gesp.2014.57.
3. Cervelli T., Panetta D., Navarra T., Gadhiri S., Salvadori P., Galli A., Caramella D., Basta G., Picano E., Del Turco S. A New Natural Antioxidant Mixture Protects against Oxidative and DNA Damage in Endothelial Cell Exposed to Low-Dose Irradiation. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 9085947. DOI: 10.1155/2017/9085947.
4. Campesi I., Brunetti A., Capobianco G., Galistu A., Montella A., Ieri F., Franconi F. Sex Differences in X-ray-Induced Endothelial Damage: Effect of Taurine and N-Acetylcysteine. *Antioxidants.* 2023; 12: 77. DOI: 10.3390/antiox12010077.
5. Topcu A., Mercantepe F., Rakici S., Tumkaya L., Uydu H.A., Mercantepe T. An investigation of the effects of N-acetylcysteine on radiotherapy-induced testicular injury in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2019; 392 (2): 147–157. DOI: 10.1007/s00210-018-1581-6.
6. Amin A., Lotfy M., Mahmoud-Ghoneim D., Adeghate E., Al-Akhras M., Al-Saadi M., Al-Rahmoun S., Hameed R. Pancreas-protective effects of chlorella in STZ-induced diabetic animal model: insights into the mechanism. *Journal of Diabetes Mellitus.* 2011; 1: 36–45. DOI: 10.4236/jdm.2011.13006.
7. El-Far A.H., Lebda M.A., Noreldin A.E., Atta M.S., Elewa Y.H.A., Elfeky M., Mousa S.A. Quercetin Attenuates Pancreatic and Renal D-Galactose-Induced Aging-Related Oxidative Alterations in Rats. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (12): 4348. DOI: 10.3390/ijms21124348.
8. El Agaty S., Asmaa I.A. Pathophysiological and immunohistochemical analysis of pancreas after renal ischemia/reperfusion injury: protective role of melatonin. *Archives of Physiology and Biochemistry.* 2020; 126 (3): 264–275. DOI: 10.1080/13813455.2018.1517182.
9. Mercantepe F., Tümkaya L., Mercantepe T., Yılmaz Rakıcı S. The effects of coenzyme Q10 (CoQ10) on ionizing radiation-induced pancreatic  $\beta$ -cell injury. *Endocrinol Res Pract.* 2023; 27 (3): 127–134. DOI: 10.5152/erp.2023.23245.
10. Reisz J.A., Bansal N., Qian J., Zhao W., Furdul C.M. Effects of ionizing radiation on biological molecules—mechanisms of damage and emerging methods of detection. *Antioxid Redox Signal.* 2014; 21 (2): 260–292. DOI: 10.1089/ars.2013.5489.
11. Lei G., Mao C., Yan Y., Zhuang L., Gan B. Ferroptosis, radiotherapy, and combination therapeutic strategies. *Protein Cell.* 2021; 12 (11): 836–857. DOI: 10.1007/s13238-021-00841-y.
12. Jiao Y., Cao F., Liu H. Radiation-induced Cell Death and Its Mechanisms. *Health Phys.* 2022; 123 (5): 376–386. DOI: 10.1097/HP.0000000000001601.

13. Baek J.Y., Lim D.H., Oh D., Nam H., Kim J.J., Lee J.H., Min B.H., Lee H. Increased Risk of Diabetes after Definitive Radiotherapy in Patients with Indolent Gastroduodenal Lymphoma. *Cancer Res Treat.* 2022; 54 (1): 294–300. DOI: 10.4143/crt.2021.073.
14. Bacarella N., Ruggiero A., Davis A.T. Whole Body Irradiation Induces Diabetes and Adipose Insulin Resistance in Nonhuman Primates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 106 (4): 878–886. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.034.
15. Nylander V., Ingerslev L.R., Andersen E., Fabre O., Garde C., Rasmussen M., Citirikaya K., Bæk J., Christensen G.L., Aznar M., Specht L., Simar D., Barrès R. Ionizing Radiation Potentiates High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Reprograms Skeletal Muscle and Adipose Progenitor Cells. *Diabetes.* 2016; 65 (12): 3573–3584. DOI: 10.2337/db16-0364.
16. Ezeriņa D., Takano Y., Hanaoka K., Urano Y., Dick T.P. N-Acetyl Cysteine Functions as a Fast-Acting Antioxidant by Triggering Intracellular H<sub>2</sub>S and Sulfane Sulfur Production. *Cell Chem Biol.* 2018; 25 (4): 447–459.e4. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.01.011.
17. Minati M.A., Libert M., Dahou H., Jacquemin P., Assi M. N-Acetylcysteine Reduces the Pro-Oxidant and Inflammatory Responses during Pancreatitis and Pancreas Tumorigenesis. *Antioxidants.* 2021; 10 (7): 1107. DOI: 10.3390/antiox10071107.
18. Yilmaz H., Mercantepe F., Tumkaya L., Mercantepe T., Yilmaz A., Yilmaz R.S. The potential antioxidant effect of N-acetylcysteine on X-ray ionizing radiation-induced pancreas islet cell toxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023; 685: 149154. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.149154.

Received December 15, 2023; accepted February 23, 2024.

#### Information about the authors

**Demyashkin Grigoriy Aleksandrovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory of Histology and Immunohistochemistry, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Sechenov University, Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8/2; e-mail: dr.dga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>.

**Ugurchieva Dali Ibragimovna**, Postgraduate Student, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Sechenov University, Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8/2; e-mail: daliyagurchieva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7308-8450>.

**Yakimenko Vladislav Andreevich**, Postgraduate Student, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Sechenov University, Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8/2; e-mail: Yavladislav87@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2308-6313>.

**Vadyukhin Matvey Anatol'evich**, Student, Institute of Clinical Medicine named after. N.V. Sklifosovsky, Sechenov University, Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8/2; e-mail: vma20@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6235-1020>.

#### For citation

Demyashkin G.A., Ugurchieva D.I., Yakimenko V.A., Vadyukhin M.A. Osobennosti endokrinnogo apparata podzheludochnoy zhelezy posle vvedeniya N-atsetiltsisteina v modeli ostrogo postluchevogo pankreatita [Characteristics of endocrine component of pancreas after administration of N-acetylcysteine in the model of acute radiation-induced pancreatitis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2024; 2: 166–174. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-166-174 (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)