

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



№4
2019



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 № ФС77-47790
от 14 декабря 2011 г.)

ISSN 2227-1848

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

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена - свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

Адрес редакции:

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

Редакционная группа:

Е.Г. Туженкова, Е.П. Мамаева,
Н.В. Пенькова

Оригинал-макет подготовлен
и тираж отпечатан
в Издательском центре
Ульяновского государственного
университета

Адрес издателя:

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

Подписано в печать 10.12.2019.
Дата выхода в свет 10.12.2019.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 17,1. Тираж 500 экз.
Заказ № 142 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4
2019

Главный редактор – В.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – М.В. Балыкин (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – А.М. Шутов (Ульяновск, Россия)
Ответственный секретарь – И.В. Антипов (Ульяновск, Россия)

Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)
В.И. Горбунов (Ульяновск, Россия)
А.В. Жестков (Самара, Россия)
А.Г. Зарифьян (Бишкек, Кыргызстан)
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)
М.В. Кукош (Нижний Новгород, Россия)
Е.И. Маевский (Пушино, Россия)
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)
Н.И. Потатуркина-Нестерова (Ульяновск, Россия)
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Танащян (Москва, Россия)
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
Н.Г. Камышев (Санкт-Петербург, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
В.В. Родионов (Москва, Россия)
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)
М.М. Филишпов (Киев, Украина)
Р.М. Хайруллин (Ульяновск, Россия)
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)
А.Л. Чарышкин (Ульяновск, Россия)

© Ульяновский государственный университет, 2019

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



Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered
in the Federal Service
for Supervision
in the Sphere of Communications,
Information Technology
and Mass Communications.
Certificate of Registration
of Media Outlet ПИ
№ ФС77-47790, December 14, 2011.

ISSN 2227-1848

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

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

Editor's office:
Russia, 432017, Ulyanovsk,
Naberezhnaya Sviyaga River St., 40, building 3
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.G. Tuzhenkova, E.P. Mamaeva,
N.V. Penkova

The dummy is prepared
and circulation is printed
in the Publishing Center
The Ulyanovsk State University

Publisher Address:
432017, Ulyanovsk,
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 10.12.2019.
Date of the press 10.12.2019.

Format 60×84 1/8.
Print. page 17,1.
Circulation is 500 copies.
Order No. 142 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 4

2019

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)
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)
V.I. Gorbunov (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)
A.G. Zarif'yan (Bishkek, Kyrgyzstan)
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)
M.V. Kukosh (N. Novgorod, Russia)
E.I. Maevskiy (Pushchino, Russia)
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)
N.I. Potaturkina-Nesterova (Ulyanovsk, Russia)
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan)

Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)
N.G. Kamyshev (St. Petersburg, Russia)
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk, Russia)
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine)
R.M. Khayrullin (Ulyanovsk, Russia)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)
A.L. Charyshkin (Ulyanovsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	8
Мякоткина Г.В., Соцкая Я.А. КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ПНЕВМОКОНИОЗА В СОЧЕТАНИИ С ВЕГЕТО-СЕНСОРНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ В ПЕРИОДЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ.....	8
Власов А.П., Аль-Кубайси Ш-А.С., Муратова Т.А., Васильев В.В., Мышкина Н.А., Шейранов Н.С., Ревва О.В., Худайберенова Г.Д. ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ В ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ.....	15
Королев В.А., Медведева О.А., Богомазов А.Д., Веревкина Н.А., Королев И.В. ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СОСТАВА КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ КОРРЕКЦИИ КОМПЛЕКСНЫМ ПРЕПАРАТОМ «БИФИДУМ БАГ» В УСЛОВИЯХ ГЕНТАМИЦИНАССОЦИИРОВАННОГО ДИСБИОЗА	25
Белогубов П.В., Рузов В.И., Белогубова К.Н., Белянкин М.В., Халаф Х. ГЕНДЕРНАЯ ОЦЕНКА ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ	33
Атыканов А.О., Асымбекова Г.У., Масыбаева А.А. ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН.....	44
Генинг С.О., Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Гафурбаева Д.У., Мифтахова Р.Р., Долгова Д.Р., Песков А.Б. ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК.....	50
Полуднякова Л.В., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Абакумова Т.В., Колодий И.О. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ В ОПУХОЛИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ.....	63
Четвериков А.В., Голощапов Е.Т., Белозеров Е.С. МИКРОБИОМ МОЧИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СТАБИЛЬНОСТЬ КОЛЛОИДНЫХ СВОЙСТВ У БОЛЬНЫХ УРОЛИТИАЗОМ.....	74
Кондюрова Е.В., Трофимов В.А., Власова Т.И., Акимов В.В., Ташина Е.А., Адамчик Р.А. МОДУЛЯЦИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ	82

ФИЗИОЛОГИЯ.....	91
Клиникова А.А., Данилова Г.А., Александрова Н.П. УЧАСТИЕ ОКСИДА АЗОТА В ПРОЯВЛЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ЭКЗОГЕННОГО ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ИЛ-1 β В КРОВЕНОСНОЙ СИСТЕМЕ.....	91
Шрамко Ю.И., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И., Алиев Л.Л., Чегодарь Д.В., Огай Ю.А., Черноусова И.В., Литвинова С.В., Таримов К.О. ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ ПОЛИФЕНОЛАМИ ВИНОГРАДА.....	103
Мухаметова Э.Р., Милицкова А.Д., Балтина Т.В. ПОСТУРАЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ У ЛИЦ С ЛАТЕНТНЫМИ ТРИГГЕРНЫМИ ЗОНАМИ ШЕЙНОЙ МУСКУЛАТУРЫ.....	114
Байгужин П.А., Шибкова Д.З., Батуева А.Э., Кудряшов А.А., Байгужина О.В. РЕАКТИВНОСТЬ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭМОЦИОГЕННОГО ВИДЕОКОНТЕНТА У СТУДЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ИСХОДНЫМ ВЕГЕТАТИВНЫМ ТОНУСОМ.....	124
Гордийчук С.Н., Томилова Е.А., Колпаков В.В. АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ СПОНТАННОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ	136

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	8
Myakotkina G.V., Sotskaya Ya.A. CORRECTION OF METABOLIC INTOXICATION SYNDROME IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS WITH UNDERLYING PNEUMOCONIOSIS ASSOCIATED WITH VEGETO-SENSORY POLYNEUROPATHY DURING MEDICAL REHABILITATION	8
Vlasov A.P., Al'-Kubaysi Sh-A.S., Muratova T.A., Vasil'ev V.V., Myshkina N.A., Sheyranov N.S., Revva O.V., Khudayberanova G.D. THROMBOELASTOGRAPHY IN EXPRESS ESTIMATION OF HEMOSTATIC SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS.....	15
Korolev V.A., Medvedeva O.A., Bogomazov A.D., Verevkina N.A., Korolev I.V. LIPID COMPOSITION OF CELLULAR MEMBRANES UNDER BIFIDUM-BAG PROBIOTIC IN GENTAMICIN-ASSOCIATED DYSBIOSIS	25
Belogubov P.V., Ruzov V.I., Belogubova K.N., Belyankin M.V., Khalaf Kh. GENDER EVALUATION OF ELECTRICAL HEART REMODELING IN ALCOHOL-DEPENDENT PATIENTS.....	33
Atykanov A.O., Asymbekova G.U., Masybaeva A.A. LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES	44
Gening S.O., Abakumova T.V., Antoneeva I.I., Gafurbaeva D.U., Miftakhova R.R., Dolgova D.R., Peskov A.B. BLOOD SERUM CYTOKINE STATUS IN OVARIAN CANCER PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF CIRCULATING TUMOR CELLS.....	50
Poludnyakova L.V., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Abakumova T.V., Kolodiy I.O. EXPRESSION LEVEL OF DRUG RESISTANCE GENES IN THE TUMOR OF OVARIAN CANCER PATIENTS AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY	63
Chetverikov A.V., Goloshchapov E.T., Belozerov E.S. URINARY MICROBIOME AND ITS EFFECT ON COLLOIDAL STABILITY IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS	74
Kondyurova E.V., Trofimov V.A., Vlasova T.I., Akimov V.V., Tashina E.A., Adamchik R.A. MODULATION OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATES OF BLOOD CORPUSCLES IN CHRONIC PERIODONTITIS.....	82

PHYSIOLOGY	91
Klinnikova A.A., Danilova G.A., Aleksandrova N.P. NITROGEN OXIDE ROLE IN MANIFESTATION OF RESPIRATORY EFFECTS OF INCREASED EXOGENOUS IL-1B LEVEL IN BLOOD-VASCULAR SYSTEM.....	91
Shramko Yu.I., Kubyshkin A.V., Fomochkina I.I., Aliev L.L., Chegodar' D.V., Ogay Yu.A., Chernousova I.V., Litvinova S.V., Tarimov K.O. CHARACTERISTICS OF ACTIVE OXYGEN FORMS AND ANTIOXIDANTS AT EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME AND ITS REMODELING BY GRAPE POLYPHENOLS	103
Mukhametova E.R., Militskova A.D., Baltina T.V. POSTURAL STABILITY IN PATIENTS WITH LATENT TRIGGER ZONES OF NECK MUSCULATURE.....	114
Bayguzhin P.A., Shibkova D.Z., Batueva A.E., Kudryashov A.A., Bayguzhina O.V. RESPONSIVENESS OF AUTONOMOUS NERVOUS SYSTEM UNDER EMOTIOGENIC VIDEO CONTENT IN STUDENTS WITH DIFFERENT INITIAL VEGETATIVE TONES	124
Gordiychuk S.N., Tomilova E.A., Kolpakov V.V. FUNCTIONAL CAPACITY OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN NEWBORNS WITH DIFFERENT LEVELS OF SPONTANEOUS MOTOR ACTIVITY.....	136

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.52.14-003.52.74

DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-8-14

КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ПНЕВМОКОНИОЗА В СОЧЕТАНИИ С ВЕГЕТО-СЕНСОРНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ В ПЕРИОДЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Г.В. Мякоткина, Я.А. Соцкая

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,
г. Луганск, Украина

Цель работы – оценить выраженность синдрома метаболической интоксикации у больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне пневмокониоза с вегето-сенсорной полинейропатией (ВСП) под влиянием медицинской реабилитации.

Материалы и методы. Обследовано 112 мужчин с НАСГ на фоне пневмокониоза с ВСП в возрасте от 30 до 59 лет, распределенных на две группы. Основную группу составили 57 больных, принимавших в качестве медицинской реабилитации комбинацию препаратов гепатрин и бронхомунал; группу сопоставления – 55 пациентов, получавших общепринятое лечение НАСГ. Концентрацию молекул средней массы в периферической крови определяли, руководствуясь методом Николайчика, до и после проведения медицинской реабилитации.

Результаты. Установлено, что у больных с НАСГ на фоне пневмокониоза с ВСП имеет место достоверное повышение концентрации молекул средней массы в сыворотке крови. Комплексная схема медицинской реабилитации больных с данной коморбидной патологией снижает уровень этих молекул, однако недостаточно эффективно и стремительно.

Выводы. Включение комбинации препаратов, состоящей из гепатопротектора гепатрина и иммуномодулятора бронхомунала, в комплекс медицинской реабилитации больных с НАСГ на фоне пневмокониоза с ВСП способствует стойкому устранению метаболической интоксикации.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, пневмокониоз, вегето-сенсорная полинейропатия, медицинская реабилитация.

Введение. Увеличение промышленного производства, химизация сельского хозяйства и другие антропогенные процессы внесли значительные изменения в экологическое равновесие крупного угольного региона Донбасса, где с каждым годом нарастает частота производственно обусловленных и профессиональных заболеваний [1, 2]. К числу негативных факторов производства относят шум, вибрацию, пыль и т.д., что в общей сложности повышает риск возникновения пневмокониоза и вегето-сенсорной полинейропатии (ВСП) [3, 4]. Помимо этого, воздействие ксенобиотиков, пе-

стицидов на здоровье взрослого населения региона Донбасса способствует увеличению частоты заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, печени и желчного пузыря [5, 6].

Последнее десятилетие характеризуется пристальным вниманием медицинской общественности к проблеме неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), имеющей не только медицинский, но и социальный характер, что обусловлено прежде всего четко выраженной тенденцией к увеличению количества пациентов с данной патологией [7].

Известно, что токсическая агрессия сопровождается неспецифическим генерализованным ответом организма в виде синдрома метаболической интоксикации (МИ) и изменением гомеостаза. По данным Л.Л. Грошаевской, достоверным критерием синдрома эндогенной интоксикации является концентрация молекул средней массы (средних молекул – СМ), т.е. веществ с молекулярной массой от 300 до 5000 дальтон, неоднородных по структуре [8].

Цель исследования. Изучение выраженности синдрома метаболической интоксикации у больных с НАСГ на фоне пневмокониоза с вегето-сенсорной полинейропатией под влиянием медицинской реабилитации.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 112 больных мужского пола с НАСГ на фоне пневмокониоза с ВСП в возрасте от 30 до 59 лет, которые работают в условиях шахтного производства. Пациенты были распределены на две группы (основная – 57 чел. (50,9 %) и сравнения – 55 чел. (49,1 %)), сопоставимые по возрасту, полу, частоте обострения НАСГ и степени пневмокониоза пылевой этиологии.

Диагноз НАСГ выставлялся на основании методических рекомендаций РФ «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени» с учетом результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований. У большей части пациентов сонографически, с помощью цифровой диагностической системы SonoScapeSSI 8000, выявлялась диффузная гиперэхогенность паренхимы, ее неоднородность, нечеткость сосудистого рисунка, что подтверждалось методом эластометрии с использованием аппарата FibroScan. В исследование не включались больные с наличием в крови положительных маркеров HCV-, HBV-, HDV-инфекции, определенных методом ПЦР, а также имевшие аутоиммунный гепатит, цирроз печени и злоупотреблявшие алкоголем [6, 7].

Диагноз пневмокониоза был выставлен с учетом следующих критериев: стаж работы не менее 10 лет в условиях постоянного воздействия промышленных аэрозолей, где концентрация пыли существенно превышает предельно допустимую; наличие характерных

фиброзных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки; изменение показателей спирометрии [9–13]. Синдром вегето-сенсорной полинейропатии подтверждался путем реовазографической оценки сосудистого тонуса и интенсивности пульсового кровенаполнения периферических сосудов с учетом жалоб на боли и парестезии рук и ног.

Лабораторные исследования включали клинический анализ крови и мочи, изучение содержания глюкозы в крови. Для оценки функционального состояния печени определялись биохимические показатели, в частности уровень общего билирубина и его фракций, активность сывороточных трансаминаз – АлАТ и АсАТ, активность экскреторных ферментов – щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, показателя тимоловой пробы, с использованием унифицированных методов.

Дополнительно у всех пациентов до и после проведения медицинской реабилитации определялась концентрация СМ в периферической крови методом Николайчика [8].

Медицинская реабилитация больных осуществлялась в амбулаторных условиях. Пациенты обеих групп на фоне диеты № 5 следовали общепринятым схемам медицинской реабилитации: растительные гепатопротекторы, сорбенты и антиоксиданты. При этом пациенты основной группы дополнительно получали гепатопротектор на основе лецитина, экстракта артишока и расторопши – гепатрин по 1 капсуле 2 раза в день первые 2 нед., а затем по 1 капсуле 1 раз в день до 30–40 дней, а также бронхомунал по 1 капсуле 1 раз в сутки утром натощак как иммуностимулирующее средство.

Полученные результаты были обработаны статистически с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и PAST. Вычислялись средние величины ($M \pm m$) и коэффициент достоверности Стьюдента (достоверными считались результаты при $p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение. До начала проведения медицинской реабилитации практически у всех пациентов обеих групп отмечались признаки очередного обострения НАСГ. Большинство больных предъявляли жалобы на быструю утомляемость, общую слабость,

недомогание, периодические боли и ощущение мурашек в дистальных отделах верхних и нижних конечностей, снижение аппетита, периодический дискомфорт и чувство тяжести в области правого подреберья, горечь или металлический привкус во рту. При объективном обследовании у 87 пациентов (77,7 %) наблюдалась легкая субиктеричность склер, практически у всех (94,6 %) – наличие голубизны склер (признак Високовича), у 72 больных (64,3 %) – увеличение размеров печени, которая выступала на 2–3 см из-под края реберной дуги, ее уплотнение, чувствительность печеночного края при пальпации.

При рутинном биохимическом обследовании практически у всех больных отмечалась незначительная гипербилирубинемия в пределах 28,1–46,9 ммоль/л, обусловленная главным образом повышением уровня связанной фракции; увеличение концентрации сывороточных ферментов: АлАТ – 1,0–1,8 ммоль/л, АсАТ – 0,8–1,4 ммоль/л; незначительное повышение показателя тимоловой пробы (до 4,5 ед.).

При проведении специального биохимического исследования до начала медицинской реабилитации у всех обследованных пациентов было выявлено достоверное повышение концентрации СМ в сыворотке крови (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Уровень СМ в сыворотке крови у больных с НАСГ на фоне пневмокониоза с ВСП до начала медицинской реабилитации (M±m), г/л

Middle molecule concentration level in blood serum in patients with NASH and underlying pneumoconiosis with VSP before medical rehabilitation (M±m), g/l

Норма Norm	Основная группа, n=57 Main group, n=57	Группа сопоставления, n=55 Control group, n=55	p
0,52±0,03	0,75±0,04*	0,74±0,05*	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – достоверность различий относительно нормы; p – достоверность различий показателей основной группы и группы сопоставления.

Note. Here and in Table 2: * – difference is significant compared with the norm; p – difference between the compared groups is significant.

Так, до начала медицинской реабилитации у больных основной группы концентрация СМ в сыворотке крови превышала норму в среднем в 1,44 раза и равнялась 0,75±0,04 г/л, у пациентов группы сопоставления – в среднем в 1,42 раза и составляла 0,74±0,05 г/л.

Спустя несколько дней после завершения амбулаторного курса медицинской реабилитации большая часть больных основной группы, принимавших комбинацию препаратов гепатрин и бронхомунал, отмечали заметное улучшение общего самочувствия. Через одну-две недели у этих пациентов практически полностью отсутствовали жалобы на состояние здоровья. Как остаточные явления отмечались горечь во рту или металлический привкус, имевшие малую интенсивность.

После завершения медицинской реабилитации концентрация СМ в сыворотке крови пациентов основной группы составляла в среднем 0,54±0,04 г/л и достоверно не отличалась от нормы (табл. 2).

Положительная динамика в отношении клинической картины наблюдалась также в группе сопоставления. Но некоторых больных продолжали беспокоить незначительная общая слабость, повышенная утомляемость, периодические диспепсические расстройства, горечь во рту, незначительная тяжесть в правом подреберье.

На момент завершения курса медицинской реабилитации у пациентов группы сопоставления уровень СМ достоверно превышал норму (в 1,21 раза), что свидетельствует о не-

достаточной эффективности общепринятых методов медицинской реабилитации.

Выводы:

1. У всех больных с НАСГ на фоне пневмокониоза с ВСП до начала проведения медицинской реабилитации имеется однотипное повышение концентрации средних молекул, что свидетельствует о наличии эндогенной интоксикации и в клиническом плане сопровождается обострением хронического патологического процесса в печени.

2. Включение комбинации препаратов, состоящей из гепатопротектора гепатрина и иммуномодулятора бронхомунала, в комплекс медицинской реабилитации больных с

НАСГ на фоне пневмокониоза с ВСП способствует устранению метаболической интоксикации, что проявляется снижением концентрации средних молекул. При проведении реабилитации общепринятыми методами отмечается менее выраженная тенденция к уменьшению данного показателя, сохраняющая его выше нормативных значений.

Включение комбинации препаратов, состоящей из гепатопротектора гепатрина и иммуномодулятора бронхомунала, в амбулаторных условиях в медицинскую реабилитацию у больных с НАСГ на фоне пневмокониоза с ВСП можно считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным.

Таблица 2

Table 2

Уровень СМ в сыворотке крови у больных с НАСГ на фоне пневмокониоза с ВСП на момент завершения медицинской реабилитации ($M \pm m$), г/л

Middle molecule concentration level in blood serum in patients with NASH and underlying pneumoconiosis with VSP at the end of medical rehabilitation ($M \pm m$), g/l

Норма Norm	Основная группа, n=57 Main group, n=57	Группа сопоставления, n=55 Control group, n=55	P
0,52±0,03	0,54±0,04	0,63±0,03*	<0,05

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Андриенко Л.А. Патогенетическое обоснование риска развития профессиональных заболеваний легких при воздействии пылевого фактора: дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2014. 121.
2. Киреева И.С., Чудова И.Г., Ермоленко В.П., Могильный С.М. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района. Довкілля та здоров'я. 1997; 3: 33–35.
3. Будаиш Д.С. Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких: дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2017. 200.
4. Кривцова И.П. Распространенность и клинико-нейрофизиологическая характеристика болевого синдрома верхних конечностей у горнорабочих виброопасных профессий и больных вибрационной болезнью при воздействии локальной вибрации в сочетании с физическими перегрузками и охлаждающим микроклиматом: дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2016. 192.
5. Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С. Вопросы гепатологии. Санкт-Петербург: SpecLit; 2016. 367.
6. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести»; 2015. 38.
7. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики. М.; 2014. 32.
8. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов. Лабораторная диагностика. 2006; 1 (35): 3–13.

9. Мендякова Е.В., Семенухин В.А., Одинцева О.В. Оценка показателей спирометрии при пневмокониозе у работников угледобывающей промышленности Кемеровской области. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011; 3: 57–61.
10. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. РМЖ. 2014; 5: 331–346.
11. Аверина О.М., Бабанов С.А. Психологический профиль больных с профессиональными заболеваниями легких. Терапевт. 2015; 2: 16–21.
12. Боева С.С. Особенности нарушений иммунитета у горнорабочих угольных шахт, больных пневмокониозом, и их коррекция: дис. ... канд. мед. наук. Донецк; 2010. 153.
13. Илькович М.М. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. М.: GEOTAP-Медиа; 2016. 560.

Поступила в редакцию 14.10.2019; принята 04.11.2019.

Авторский коллектив

Мякоткина Галина Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и профпатологии, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки». 91002, Украина, г. Луганск, Ленинский район, кв. 50 лет Оборона Луганска, 14; e-mail: dz.ldmu@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0354-4922>.

Соцкая Яна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии им. В.М. Фролова, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки». 91002, Украина, г. Луганск, ул. Ляпина, 2; e-mail: sotckaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-3649>.

Образец цитирования

Мякоткина Г.В., Соцкая Я.А. Коррекция синдрома метаболической интоксикации у больных с неалкогольным стеатогепатитом на фоне пневмокониоза в сочетании с вегето-сенсорной полинейропатией в периоде медицинской реабилитации. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 8–14. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-8-14.

CORRECTION OF METABOLIC INTOXICATION SYNDROME IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS WITH UNDERLYING PNEUMOCONIOSIS ASSOCIATED WITH VEGETO-SENSORY POLYNEUROPATHY DURING MEDICAL REHABILITATION

G.V. Myakotkina, Ya.A. Sotskaya

Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

The purpose of the work is to assess the severity of metabolic intoxication syndrome in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and underlying pneumoconiosis with vegeto-sensory polyneuropathy (VSP) during medical rehabilitation.

Materials and Methods. The authors examined 112 men, 30–59 years of age, with NASH and underlying pneumoconiosis associated with VSP. The patients were divided into two groups. The main group included 57 patients who were administered a combination of hepatrin and bronchomunal as medical rehabilitation; control group consisted of 55 patients under widely accepted NASH treatment. Nikolaychik method was used to determine the concentration of medium-weight molecules in the peripheral blood, before and after medical rehabilitation.

Results. It is established that in patients with NASH and underlying pneumoconiosis with VSP there is a significant increase in the concentration of medium-weight molecules in blood serum. A comprehensive scheme of medical rehabilitation of patients with this comorbid pathology reduces the level of such molecules. However, the decrease it is not enough effective and rapid.

Conclusions. Introduction of the combination of hepatoprotector hepatrin and bronchomunal immunomodulator in medical rehabilitation of patients with NASH and pneumoconiosis with VSP contributes to the everlasting elimination of metabolic intoxication.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, pneumoconiosis, vegeto-sensory polyneuropathy, medical rehabilitation.

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

References

1. Andrienko L.A. *Patogeneticheskoe obosnovanie riska razvitiya professional'nykh zabolevaniy legkikh pri vozdeystvii pylevogo faktora* [Pathogenetic substantiation of the risk of developing professional lung diseases under dust factor]: dis. ... kand. med. nauk. Novosibirsk; 2014. 121 (in Russian).
2. Kireeva I.S., Chudova I.G., Ermolenko V.P., Mogil'nyy S.M. Osobennosti vliyaniya zagryazneniya okruzhayushchey sredy na zdorov'e naseleniya promyshlennykh gorodov Donetskogo rayona [Impact of environmental pollution on the health of population of industrial cities in the Donetsk region]. *Dovkillya ta zdorov'ya*. 1997; 3: 33–35 (in Russian).
3. Budash D.S. *Sistemnyy podkhod k ranney diagnostike i prognozirovaniyu techeniya pylevykh zabolevaniy legkikh* [Systematic approach to early diagnosis and prediction of dust lung disease development]: dis. ... kand. med. nauk. Samara; 2017. 200 (in Russian).
4. Krivtsova I.P. *Rasprostranennost' i kliniko-neyrofiziologicheskaya kharakteristika bolevoogo sindroma verkhnikh konechnostey u gornorabochikh vibroopasnykh professiy i bol'nykh vibratsionnoy boleznyu pri vozdeystvii lokal'noy vibratsii v sochetanii s fizicheskimi peregruzkami i okhlazhdayushchim mikroklimatom* [Prevalence and clinical and neurophysiological characteristics of upper limb pain syndrome in miners of vibro-hazardous professions and patients with vibrational disease under local vibration in combination with physical overloads and freezing microclimate]: dis. ... kand. med. nauk. Ekaterinburg; 2016. 192 (in Russian).
5. Maleev V.V., Sitnikov I.G., Bokhonov M.S. *Voprosy gepatologii* [Hepatology issues]. St. Petersburg: SpecLit; 2016. 367 (in Russian).
6. Ivashkin V.T. *Diagnostika i lechenie nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni* [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. Moscow: OOO «Izdatel'skiy dom «M-Vesti»; 2015. 38 (in Russian).
7. Polunina T.E. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni. Algoritm diagnostiki i lechebnoy taktiki* [Non-alcoholic fatty liver disease. Diagnostic and therapeutic tactics algorithm]. Moscow; 2014. 32 (in Russian).
8. Gromashevskaya L.L. *Metabolicheskaya intoksikatsiya v patogeneze i diagnostike patologicheskikh protsessov* [Metabolic intoxication in pathogenesis and diagnosis of pathological processes]. *Laboratornaya diagnostika*. 2006; 1 (35): 3–13 (in Russian).
9. Mendiaykova E.V., Semenikhin V.A., Odintseva O.V. Otsenka pokazateley spirometrii pri pnevmokonioze u rabotnikov ugledobyvayushchey promyshlennosti Kemerovskoy oblasti [Evaluation of spirometry indicators for pneumoconiosis in coal mining workers of the Kemerovo region]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2011; 3: 57–61 (in Russian).
10. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh* [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *RMZh*. 2014; 5: 331–346 (in Russian).
11. Averina O.M., Babanov S.A. *Psikhologicheskii profil' bol'nykh s professional'nymi zabolevaniyami legkikh* [Psychological profile of patients with professional lung diseases]. *Terapevt*. 2015; 2: 16–21 (in Russian).
12. Boeva S.S. *Osobennosti narusheniy immuniteta u gornorabochikh ugol'nykh shakht, bol'nykh pnevmokoniozom, i ikh korrektsiya* [Peculiarities of immunity disorders in miners with pneumoconiosis, and immunity management]: dis. ... kand. med. nauk. Donetsk; 2010. 153 (in Russian).
13. Il'kovich M.M. *Interstitsial'nye i orfannye zabolevaniya legkikh* [Interstitial and orphan lung diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 560 (in Russian).

Received 14 October 2019; Accepted 04 November 2019.

Information about the authors

Myakotkina Galina Vasil'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Therapy and Occupational Pathology, Saint Luka Lugansk State Medical University. 91002, Ukraine, Lugansk, Lenin district, 50 let Oborony Luganska St., 14. e-mail: dz.ldmu@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0354-4922>.

Sotskaya Yana Anatol'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Infectious Diseases and Epidemiology named after V.M. Frolov, Saint Luka Lugansk State Medical University. 91002, Ukraine, Lugansk, Lyapin St., 2; e-mail: sotckaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-3649>.

For citation

Myakotkina G.V., Sotskaya Ya.A. Korrektsiya sindroma metabolicheskoy intoksikatsii u bol'nykh s nealkogol'nym steatogepatitom na fone pnevmokonioza v sochetanii s vegeto-sensornoj polineyropatiej v periode meditsinskoj reabilitatsii [Correction of metabolic intoxication syndrome in patients with non-alcoholic steatohepatitis with underlying pneumoconiosis associated with vegeto-sensory polyneuropathy during medical rehabilitation]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 4–8. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-8-14.

УДК 616.37-002(043)

DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-15-24

ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ В ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

А.П. Власов, Ш-А.С. Аль-Кубайси, Т.А. Муратова, В.В. Васильев,
Н.А. Мышкина, Н.С. Шейранов, О.В. Ревва, Г.Д. Худайберенова

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

Проблема диагностики и лечения острого панкреатита (ОП) остается актуальной для неотложной хирургии. Усилия клиницистов и специалистов параклинических дисциплин направлены на углубленное изучение патогенеза этой тяжелой болезни, результаты которого обеспечат проведение целенаправленной терапии. Одним из малоизученных является вопрос гемостатических нарушений.

Целью работы являлась оценка состояния системы гемостаза у больных ОП различной тяжести при поступлении в клинику.

Материалы и методы. Проведено исследование 48 пациентов с острым панкреатитом, разделенных на группы: I группа (контроль, n=24) – пациенты с ОП легкой формы; II группа (сравнение, n=24) – пациенты с ОП тяжелой степени. Для сравнения были обследованы здоровые лица (норма, n=14). Степень тяжести заболевания определена с помощью шкалы APACHE-II и в соответствии с национальными клиническими рекомендациями. Состояние коагуляционно-литической системы крови оценено по ряду биохимических тестов (АЧТВ, ПТИ и фибриноген) и при помощи некоторых параметров (реакционное время, время коагуляции, величина α -угла и максимальная амплитуда) тромбозластографии (TEG® 5000 Thrombelastograph®, USA).

Результаты. Выявлено, что проведение тромбозластографии при госпитализации позволяет получить интегральную картину состояния свертывающей системы крови в кратчайший срок и в полном объеме. Эти данные существенно дополняют сведения о состоянии коагуляционно-литической системы, полученные биохимическим путем. Оказалось, что при поступлении в клинику у больных ОП регистрируются значительные расстройства гуморального компонента системы гемостаза в виде гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза. Показано, что расстройства в системе гемостаза сопряжены с тяжестью патологии.

Выводы. Полученные сведения могут служить основой для целенаправленной своевременной векторной терапии при коррекции (предупреждении прогрессирования) гемостатических расстройств – важнейшего звена нарушения микроциркуляции.

Ключевые слова: гемостаз, коагуляция, острый панкреатит, тромбозластография.

Введение. В последние десятилетия состояние системы свертывания крови при остром панкреатите (ОП) вызывает большой интерес среди практических хирургов [1, 2]. Однако данной теме посвящено небольшое количество научных работ как в отечественной, так и в зарубежной литературе [3, 4].

Между тем установлено, что острый панкреатит сопровождается активацией панкреатических ферментов, выбросом воспалительных медиаторов (интерлейкинов-1, 4 и 6, фактора некроза опухоли, тромбоксана, лейкотриенов, простагландинов и др.), что вызывает

повреждение эндотелия, повышение сосудистой проницаемости и микроциркуляторные нарушения, изменение микрогемореологических свойств [5, 6]. В свою очередь эти изменения приводят к развитию тромбогеморрагических осложнений и, как следствие, к прогрессированию заболевания [7, 8].

В настоящее время методы стандартизованной оценки состояния системы свертывания крови и определения степени ее нарушения у больных острым панкреатитом являются трудоемкими и порой недоступными в лечебных учреждениях различного уровня [9, 10]. Для

совершенствования диагностики гемостатических расстройств необходимо использование современных способов оценки [11, 12]. Одной из современных тест-систем является тромбозластография (ТЭГ), которая оценивает состояние системы гемостаза за 15–20 мин, отличается простотой выполнения, реальным измерением всех необходимых компонентов [13, 14].

Цель исследования. Оценить состояние системы гемостаза у больных острым панкреатитом различной тяжести при поступлении в клинику.

Материалы и методы. В настоящее исследование включены 48 пациентов с острым панкреатитом и 14 здоровых индивидуумов после получения их информированного согласия. Клиническое исследование является проспективным, проведено методом сплошной выборки. Больные рандомизированы по полу, возрасту, степени выраженности патологии и разделены на 2 группы: I группа (контрольная, n=24) – пациенты с острым панкреатитом легкой формы; II группа (сравнение, n=24) – больные острым панкреатитом тяжелой степени.

Характеристики включения в исследование: наличие клинических, лабораторных и инструментальных данных, позволяющих диагностировать ОП; продолжительность заболевания меньше 48 ч с момента заболевания; возраст от 20 до 60 лет.

Критериями исключения являлись длительность заболевания более 48 ч; возраст менее 20 и более 61 года; наличие тяжелой сопутствующей патологии; применение пациентами лекарств, влияющих на состояние системы гемостаза; проведение хирургических вмешательств.

Оценка степени тяжести заболевания пациентов осуществлялась по шкале АРАСНЕ-II и согласно национальным клиническим рекомендациям.

Состояние коагуляционно-литической системы крови оценено по ряду биохимических тестов (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТИ), содержание фибриногена) и при помощи тромбозластографии на аппарате TEG® 5000 Thrombelastograph® (USA).

Статистическая обработка полученных результатов произведена с помощью пакета

статистических программ Statistica 7,0. Определяли среднюю величину и ошибку средней ($M \pm m$), а также коэффициент достоверности Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение. Диагноз «острый панкреатит» был определен при госпитализации больных в клинику с помощью клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. Сумма баллов по шкале АРАСНЕ-II у пациентов первой группы составила $4,02 \pm 0,12$, что соответствует легкой степени тяжести, а у второй – $12,63 \pm 0,87$, что свидетельствует о тяжелой форме. Известно, что сумма баллов более 9 указывает преимущественно деструктивный характер острого панкреатита [15].

Нами установлено, что в ранний период острого панкреатита происходят значительные расстройства гуморального компонента системы гемостаза в виде гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза (табл. 1).

Установлено, что АЧТВ у пациентов с острым панкреатитом легкой формы при госпитализации было укорочено на 13,5 % ($p < 0,05$) (рис. 1).

В группе пациентов с тяжелым панкреатитом время формирования сгустка в образце плазмы крови в день поступления было снижено относительно нормы на 39,5 % ($p < 0,05$), а по отношению к контролю – на 23,5 % ($p < 0,05$).

Протромбиновый индекс в первой группе при поступлении пациентов в стационар был снижен на 15,3 % ($p < 0,05$), а во второй – на 43,1 % ($p < 0,05$). В то же время значение ПТИ у пациентов группы сравнения было ниже контрольной на 32,8 % ($p < 0,05$).

Содержание фибриногена у больных первой группы при поступлении превышало нормальный уровень на 54,3 % ($p < 0,05$). У пациентов же с острым панкреатитом тяжелой степени уровень фибриногена был выше на 148,1 % ($p < 0,05$). При этом установлено, что концентрация фибриногена в группе пациентов с острым тяжелым панкреатитом превосходила таковую у пациентов первой группы на 60,7 % ($p < 0,05$) (рис. 2).

Такого рода изменения в системе гемостаза отмечены и при тромбозластографии (табл. 2, рис. 3).

Таблица 1
Table 1

Лабораторные показатели больных острым панкреатитом (M±m)

Laboratory parameters of patients with acute pancreatitis (M±m)

Показатель Index	Норма, n=14 Norm, n=14	Первая группа, n=24 Group 1, n=24	Вторая группа, n=24 Group 2, n=24
АЧТВ, с APPT, sec	24,78±1,36	21,41±2,57	14,97±1,21*
ПТИ, % PTI, %	101,34±3,59	85,78±2,11	57,62±2,33*
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	3,22±0,89	4,97±0,54	7,99±0,97*

Примечание. Здесь и в табл. 2 жирный шрифт – достоверность отличия от установленной нормы при $p < 0,05$; * – достоверность отличия по сравнению с первой группой при $p < 0,05$.

Note. Here and in Table 2 bold numbers indicate, that the differences are significant ($p < 0.05$) compared with the norm; * – the differences are significant ($p < 0.05$) compared with the first group.

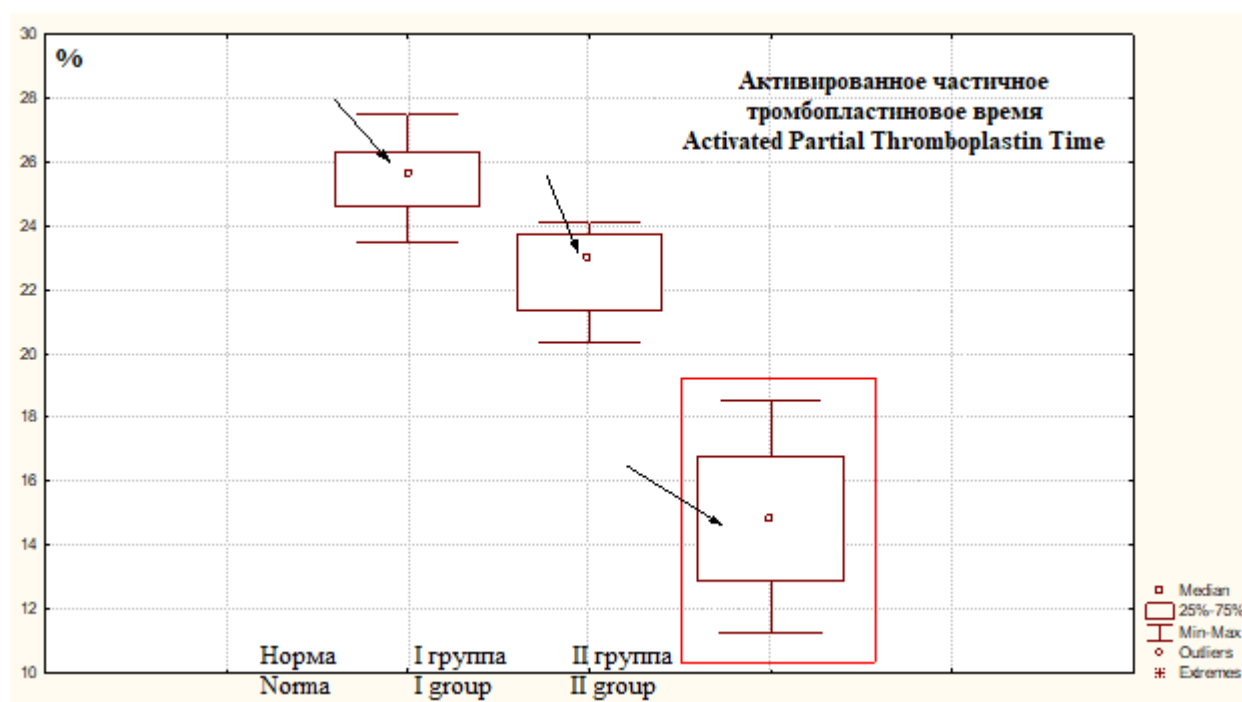


Рис. 1. Параметр АЧТВ у пациентов с острым панкреатитом

Fig. 1. APTT in patients with acute pancreatitis

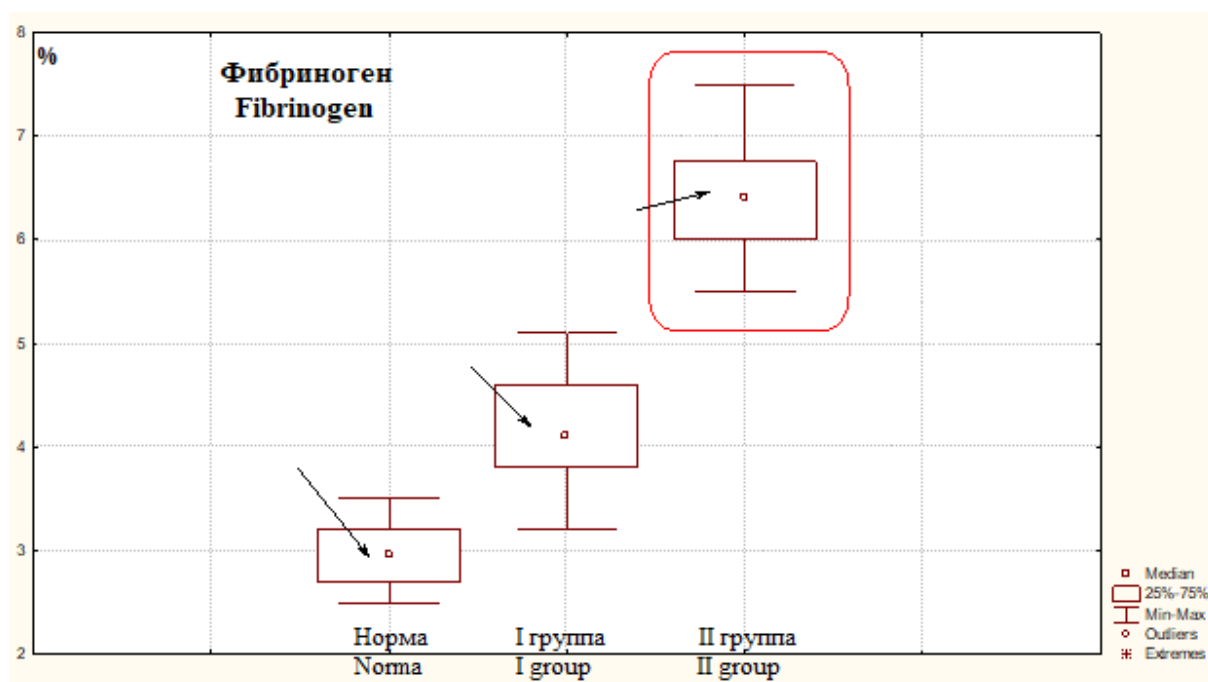


Рис. 2. Параметр фибриногена у пациентов с острым панкреатитом

Fig. 2. Fibrinogen in patients with acute pancreatitis

Таблица 2

Table 2

Параметры ТЭГ больных острым панкреатитом (M±m)

Thromboelastography in patients with acute pancreatitis

Показатель Index	Норма, n=14 Norm, n=14	Первая группа, n=24 Group 1, n=24	Вторая группа, n=24 Group 2, n=24
R, мин R, min	5,31±0,36	4,19±0,44	3,32±0,25*
K, мин K, min	1,63±0,16	1,17±0,26	0,89±0,08*
α-угол, град α-angle, degree	58,52±3,24	68,36±4,31	77,88±5,52*
МА, % MA, %	50,12±3,73	58,36±2,61	68,75±1,92*

Параметр R – реактивное время, представляющее собой характеристику плазменной части коагуляционного каскада, – у пациентов с острым легким панкреатитом при госпитализации был уменьшен по сравнению с нормой на 21,0 % ($p < 0,05$), в то время как во второй группе его значение было снижено на 37,4 % ($p < 0,05$). При этом уровень данного параметра у больных второй группы был ниже по сравнению с контролем на 20,7 % ($p < 0,05$).

Отметим, что значительное снижение реактивного времени у пациентов с тяжелым

панкреатитом на самых ранних сроках болезни свидетельствует о чрезмерной активации факторов коагуляционного каскада системы свертывания крови.

Параметр K – время коагуляции, отражающее кинетику увеличения прочности сгустка, – в контрольной группе на первые сутки был снижен на 28,2 % ($p < 0,05$). Одновременно у больных острым тяжелым панкреатитом время формирования сгустка уменьшилось на 45,3 % ($p < 0,05$). При сравнении результатов первой и второй групп выяснено,

что время коагуляции в группе сравнения было меньше контроля на 24,0 % ($p < 0,05$).

Анализ изменений параметра К указывает на наличие гемостатических расстройств при остром панкреатите в виде повышения активности тромбоцитов и их гиперагрегации, особенно при тяжелых формах.

Нами установлено, что такой показатель, α -угол, отображающий скорость образования фибриновой сети и ее структурообразование, у пациентов первой группы при поступлении был повышен на 16,8 % ($p < 0,05$). В группе больных тяжелым панкреатитом время обра-

зования фибриновой сети превосходило нормальное значение на 32,9 % ($p < 0,05$). Следует отметить, что величина α -угла во второй группе была повышена по сравнению с значением в контрольной на 13,8 % ($p < 0,05$).

Кинетическое изменение скорости формирования фибриновой сети при остром панкреатите различной степени отражает гиперфибриногемию и высокий темп образования фибриновой сети. При этом доминирующий характер нарушения процессов фибринолиза отмечен при тяжелых формах заболевания.

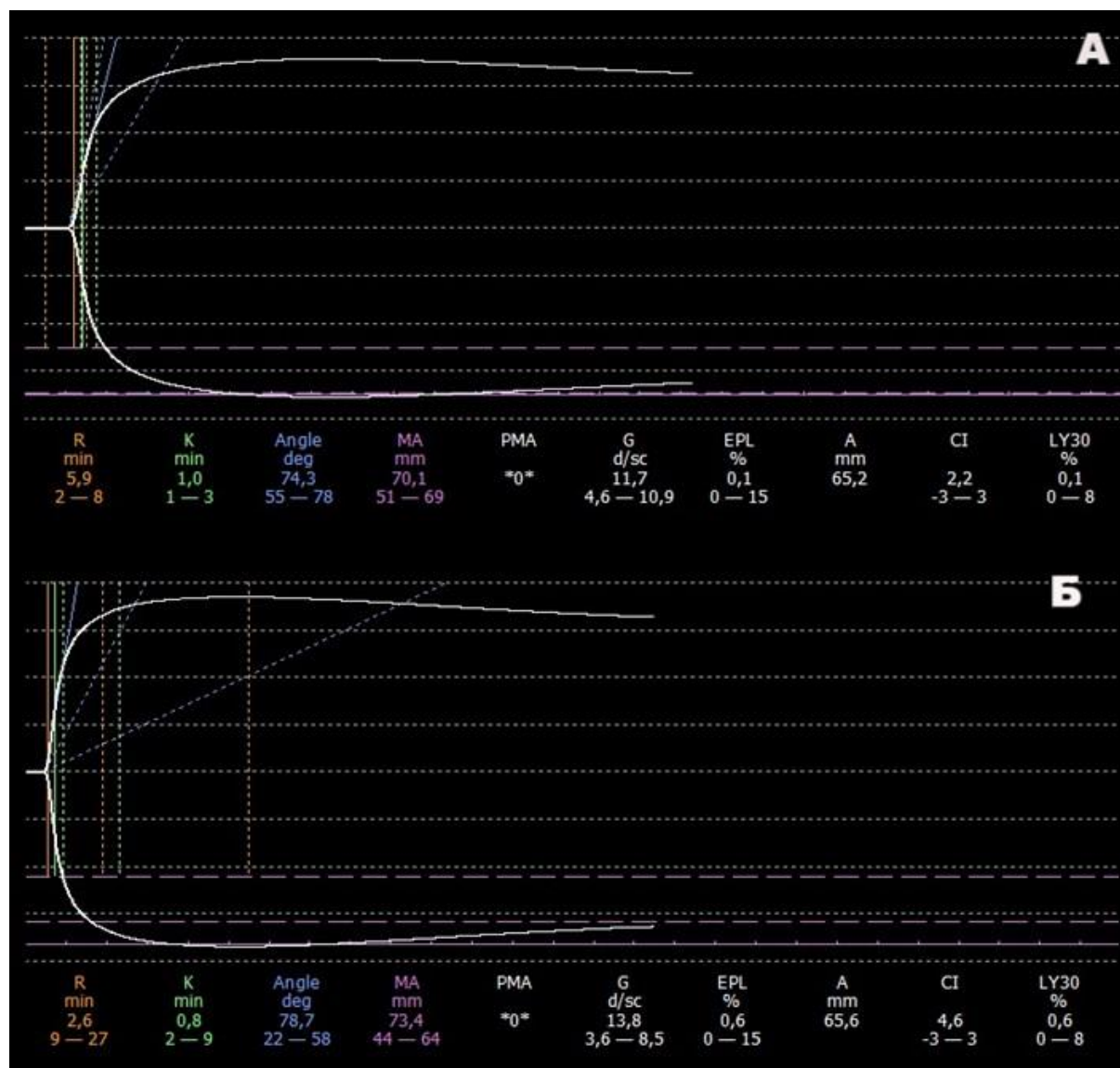


Рис. 3. Сравнительная тромбозластограмма крови у больных острым панкреатитом:
А – легкая форма, Б – тяжелая форма

Fig. 3. Comparative blood thromboelastogram in patients with acute pancreatitis:
A – mild form, B – severe form

Параметр МА – максимальная амплитуда, отображающая максимальную прочность сгустка, – у пациентов острым легким панкреатитом на момент поступления был повышен

на 16,4 % ($p < 0,05$). Значение данного показателя системы гемостаза при остром тяжелом панкреатите в этот период было увеличено еще больше – на 37,1 % ($p < 0,05$) (рис. 4).

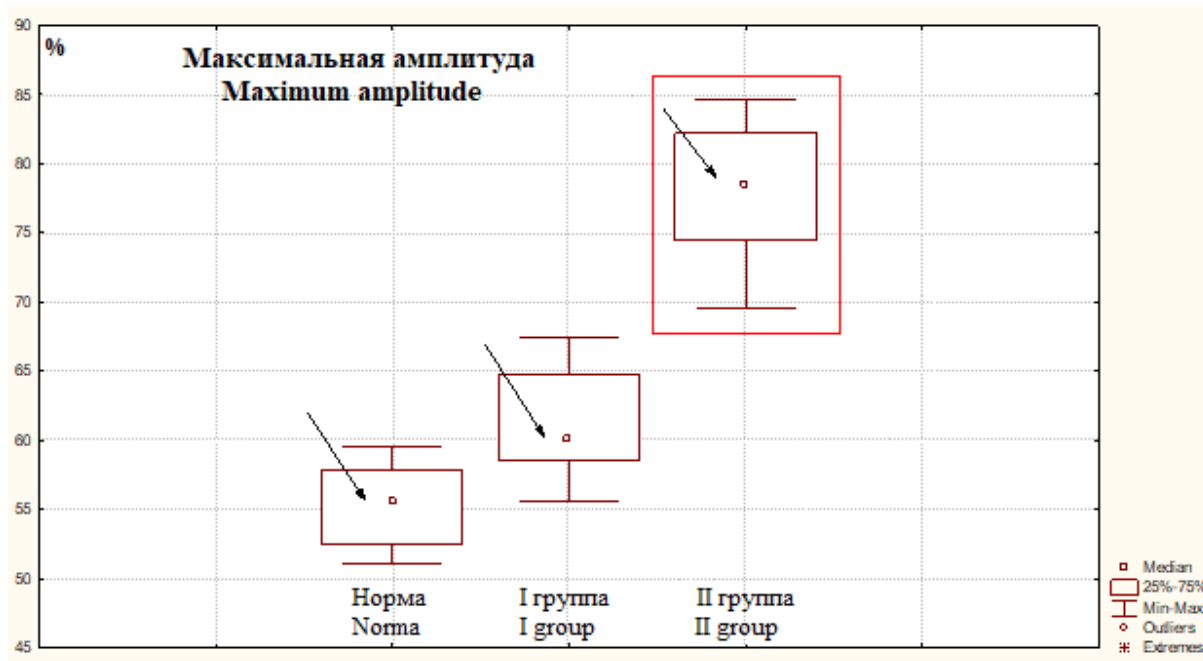


Рис. 4. Параметр МА у больных групп исследования при госпитализации и здоровых лиц

Fig. 4. The parameter MA in studied patients and healthy individuals

При сравнении величины максимальной амплитуды в исследуемых группах установлено, что во второй группе она была выше первой на 17,8 % ($p < 0,05$).

Подчеркиваем, что повышение уровня показателя МА при остром панкреатите разной тяжести отображает повышенную прочность компонентов тромба в результате увеличения агрегации тромбоцитов и снижения процессов фибринолиза. Эти патофизиологические явления со стороны системы гемостаза были более выражены при тяжелом панкреатите.

Отметим, что такого рода изменения в системе гемостаза трудно корректировались применением стандартизированной терапии в ранние сроки болезни, особенно при тяжелой форме.

Заключение. Таким образом, острый панкреатит в ранний период сопровождается существенными нарушениями гуморального компонента коагуляционной системы в виде повышенного свертывания крови и депрессии

фибринолитической активности, которые сопряжены с тяжестью заболевания.

Тромбоэластография позволяет с помощью одного теста оценить многие компоненты системы свертывания крови (плазменный, тромбоцитарный и фибринолитический), что имеет большое значение для своевременной диагностики гемостатических расстройств у больных острым панкреатитом, особенно тяжелой формы. Эти данные существенно дополняют сведения о состоянии коагуляционно-литической системы, полученные биохимическим путем.

Безусловно, такого рода исследования в первую очередь должны быть проведены в самые начальные сроки заболевания. Это обусловлено тем, что основные патогенетические события, в т.ч. и тромбогеморрагического характера, определяющие характер и направленность воспалительного процесса в поджелудочной железе, а с ними и прогноз заболевания, происходят в первые трое суток.

Важным прикладным аспектом исследования является и то, что полученные сведения могут служить основой для целенаправленной своевременной векторной терапии при кор-

рекции (предупреждении прогрессирования) гемостатических расстройств – важнейшего звена нарушения микроциркуляции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Литвин А.А., Филатов А.А., Сычев С.И., Прокопцов А.С. Новые системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита (обзор литературы). Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; 3: 25–30.
2. Da Silva S., Rocha M., Pinto-de-Sousa J. Acute Pancreatitis Etiology Investigation: A Workup Algorithm Proposal. Gastroenterol. 2017; 24 (3): 129–136.
3. Праздников Э.Н., Баранов Г.А., Зинатулин Д.Р., Умяров Р.Х., Шевченко В.П., Николаев Н.М. Возможности антеградного доступа в лечении холангиолитиаза, осложненного синдромом механической желтухи. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018; 1: 21–25.
4. Власов А.П., Аль-Кубайси Ш-А.С., Власова Т.И., Муратова Т.А., Морозова М.М., Романов А.С., Чегин С.В. Тромбоэластография в оценке гемостазкорректирующих эффектов ремаксоло при остром тяжелом панкреатите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 149 (1): 74–79.
5. Уроков Ш.Т., Мусоев Т.Я., Сулейманов С.Ф. Комплексный подход в лечении острого панкреатита (обзор литературы). Тверской медицинский журнал. 2018; 1: 24–33.
6. Файзулина Р.Р., Нузова О.Б., Михайлова Е.А. Оптимизация лечения больных с инфицированным панкреонекрозом. Здоровье и образование в XXI веке. 2018; 20 (2): 29–33.
7. Шотт А.В., Казуцик В.Л., Карман А.Д. Определение нарушений микроциркуляторной среды с помощью эдемометрии и цифровой оценки. Военная медицина. 2018; 1 (46): 68–72.
8. Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.С., Анаскин С.Г., Малахова О.С., Морозова М.М., Муратова Т.А., Васильев В.В., Власова Т.И., Кузьмин А.Н. Факторы прогрессирования острого панкреатита. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28045> (дата обращения: 22.09.2019).
9. Rasslan R., Novo F.D., Bitran A., Utiyama E.M., Rasslan S. Management of infected pancreatic necrosis: state of the art. Rev. Col. Bras. Cir. 2017; 44 (5): 521–529.
10. Добрякова Э.А., Казарян С.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексной терапии деструктивного панкреатита. Московский хирургический журнал. 2016; 3 (49): 61–67.
11. Суковатых Б.С., Итинсон А.И., Еленская Е.А., Паиков В.М., Андрюхина Е.Г. Оптимизация лечения инфицированного панкреонекроза. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2016; IX (4): 258–265.
12. Shukla S., Kharat P.R., Kumar K. Clinicopathological study on patients presenting with obstructive jaundice. International surgery journal. 2018; 5 (2): 705–710.
13. Reid G.P., Williams E.W., Francis D.K., Lee M.G. Acute pancreatitis: A 7-year retrospective cohort study of the epidemiology, aetiology and outcome from a tertiary hospital in Jamaica. Ann. Med. Surg. (Lond). 2017; 20: 103–108.
14. Chen H.Z., Ji L., Li L., Wang G., Bai X.W., Cheng C.D., Sun B. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. Medicine (Baltimore). 2017; 96 (30): 7487.
15. Власов А.П., Власова Т.И., Муратова Т.А., Аль-Кубайси Ш.С., Болотских В.А., Кирдяшкина О.В. Системные маркеры тяжести острого панкреатита в асептическую фазу. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017; 1; 41: 5–17.

Поступила в редакцию 24.04.2019; принята 16.09.2019.

Авторский коллектив

Власов Алексей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: var.61@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>.

Аль-Кубайси Шейх Ахмед Саад – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: shekhahmed88@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4984-2674>.

Муратова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: fedoseewatatjana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6573-6180>.

Васильев Владимир Владимирович – кандидат медицинских наук, соискатель кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: confianc@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2539-0159>.

Мышкина Нина Алексеевна – ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: 304ab@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4622-9444>.

Шейранов Никита Сергеевич – кандидат медицинских наук, соискатель кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: nikita.sheiranov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8153-1660>.

Рева Оксана Владимировна – соискатель кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева» 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: rewa.@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2419-0462>.

Худайберенова Гульджен Джабаевна – аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: guljeren92@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-02319-0082>.

Образец цитирования

Власов А.П., Аль-Кубайси Ш-А.С., Муратова Т.А., Васильев В.В., Мышкина Н.А., Шейранов Н.С., Рева О.В., Худайберенова Г.Д. Тромбоэластография в экспресс-оценке системы гемостаза у больных острым панкреатитом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 15–24. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-15-24.

THROMBOELASTOGRAPHY IN EXPRESS ESTIMATION OF HEMOSTATIC SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

**A.P. Vlasov, Sh-A.S. Al'-Kubaysi, T.A. Muratova, V.V. Vasil'ev, N.A. Myshkina,
N.S. Sheyranov, O.V. Revva, G.D. Khudayberanova**

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

The problem of diagnostics and treatment of acute pancreatitis (AP) is relevant for emergency surgery. Both clinicians and specialists in paraclinical disciplines thoroughly examine pathogenesis of this serious disease, as their observations will contribute greatly to targeted therapy. The problem of hemostatic disorders still remains one of the poorly studied.

The aim of the work is to assess the hemostatic system in patients with acute pancreatitis of various severity upon admission to the clinic.

Materials and Methods. The authors examined 48 patients with acute pancreatitis, who were divided into two groups: group 1 (control, n=24) consisted of patients with mild AP; Group 2 (comparison, n=24) included patients with severe AP. Moreover, healthy individuals were also examined during the trial (norm, n=14). Disease severity is determined according to APACHE II Scoring System and national clinical guidelines. Blood coagulation-lytic system was evaluated by a number of biochemical tests (APTT, IPT, and fibrinogen) and according to some thromboelastography parameters (reaction time, coagulation time, α -angle and maximum amplitude) (TEG® 5000 Thrombelastograph®, USA).

Results. It was found out that on admission thromboelastography allows clinicians to get an integrated picture of the blood coagulation system in the shortest possible time and on a full scale. These data significantly supplement the information on the coagulation-lytic system obtained by the biochemical method. It turned out that on admission patients with acute pancreatitis demonstrated significant disorders of the hemostatic system humoral component, such as hypercoagulemia and fibrinolytic inhibition. It is shown that disorders of the hemostatic system are associated with the severity of pathology.

Conclusions. The information obtained can serve as the key element for targeted timely vector therapy in correction (prevention) of hemostatic derangements, the most important link in microcirculatory disorders.

Keywords: hemostasis, coagulation, acute pancreatitis, thromboelastography.

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

References

1. Litvin A.A., Filatov A.A., Sychev S.I., Prokoptsov A.S. Novye sistemy otsenki tyazhesti i prognozirovaniya iskhodov ostrogo pankreatita (obzor literatury) [New systems for assessing severity and predicting outcomes of acute pancreatitis (review)]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; 3: 25–30 (in Russian).
2. Da Silva S., Rocha M., Pinto-de-Sousa J. Acute Pancreatitis Etiology Investigation: A Workup Algorithm Proposal. *Gastroenterol.* 2017; 24 (3): 129–136.
3. Prazdnikov E.N., Baranov G.A., Zinatulin D.R., Umyarov R.Kh., Shevchenko V.P., Nikolaev N.M. Vozmozhnosti antegradnogo dostupa v lechenii kholangiolitiazia, oslozhnennogo sindromom mekhanicheskoy zheltukhi [Antegrade approach for cholangiolithiasis complicated by mechanical jaundice]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018; 1: 21–25 (in Russian).
4. Vlasov A.P., Al'-Kubaysi Sh-A.S., Vlasova T.I., Muratova T.A., Morozova M.M., Romanov A.S., Chegin S.V. Tromboelastografiya v otsenke gemostazkorriruyushchikh effektivov remaksola pri ostrom tyazhelom pankreatite [Thromboelastography in evaluation of haemostatic-corrective effects of remaxol in acute severe pancreatitis]. *Ekspertim'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018; 149 (1): 74–79 (in Russian).
5. Urokov Sh.T., Musoev T.Ya., Suleymanov S.F. Kompleksnyy podkhod v lechenii ostrogo pankreatita (obzor literatury) [Integrated approach in the treatment of acute pancreatitis (review)]. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 1: 24–33 (in Russian).
6. Fayzulina R.R., Nuzova O.B., Mikhaylova E.A. Optimizatsiya lecheniya bol'nykh s infitsirovannym pankreonekrozom [Treatment optimization of patients with infected pancreatic necrosis]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2018; 20 (2): 29–33 (in Russian).
7. Shott A.V., Kazushchik V.L., Karman A.D. Opredelenie narusheniy mikrotsirkulyatornoy sredy s pomoshch'yu edemometrii i tsifrovoy otsenki [Determination of disturbances in microvasculature using edemetry and digital assessment]. *Voennaya meditsina*. 2018; 1 (46): 68–72 (in Russian).
8. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Al'-Kubaysi Sh.S., Anaskin S.G., Malakhova O.S., Morozova M.M., Muratova T.A., Vasil'ev V.V., Vlasova T.I., Kuz'min A.N. *Faktory progressirovaniya ostrogo pankreatita* [Risk factors for acute pancreatitis development]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 5. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28045> (accessed: 22.09.2019) (in Russian).
9. Rasslan R., Novo F.D., Bitran A., Utiyama E.M., Rasslan S. Management of infected pancreatic necrosis: state of the art. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2017; 44 (5): 521–529.
10. Dobryakova E.A., Kazaryan S.V. Ekstrakorporal'naya gemokorreksiya v kompleksnoy terapii destruktivnogo pankreatita [Extracorporeal hemocorrection in complex therapy of destructive pancreatitis]. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal*. 2016; 3 (49): 61–67 (in Russian).
11. Sukovatykh B.S., Itinson A.I., Elenskaya E.A., Pashkov V.M., Andryukhina E.G. Optimizatsiya lecheniya infitsirovannogo pankreonekroza [Optimization of infected pancreatic necrosis treatment]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2016; IX (4): 258–265 (in Russian).
12. Shukla S., Kharat P.R., Kumar K. Clinicopathological study on patients presenting with obstructive jaundice. *International surgery journal*. 2018; 5 (2): 705–710.
13. Reid G.P., Williams E.W., Francis D.K., Lee M.G. Acute pancreatitis: A 7-year retrospective cohort study of the epidemiology, aetiology and outcome from a tertiary hospital in Jamaica. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2017; 20: 103–108.

14. Chen H.Z. Ji L., Li L., Wang G., Bai X.W., Cheng C.D., Sun B. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (30): 7487.
15. Vlasov A.P., Vlasova T.I., Muratova T.A., Al'-Kubaysi Sh.S., Bolotskikh V.A., Kirdyashkina O.V. Sistemye markery tyazhesti ostrogo pankreatita v asepticheskuyu fazu [Systemic markers of acute pancreatitis severity in the aseptic phase]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*. 2017; 1; 41: 5–17 (in Russian).

Received 24 April 2019; Accepted 16 September 2019.

Information about the authors

Vlasov Aleksey Petrovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Intermediate Level Surgery, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: vap.61@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>.

Al'-Kubaysi Sheykh Akhmed Saad, Candidate of Sciences (Medicine), teaching assistant, Chair of Intermediate Level Surgery. Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: shekhahmed88@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4984-2674>.

Muratova Tat'yana Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor, Chair of Intermediate Level Surgery. Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: fedoseewatatjana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6573-6180>.

Vasil'ev Vladimir Vladimirovich, Candidate of Sciences (Medicine), Research Scholar, Chair of Intermediate Level Surgery, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: confianc@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2539-0159>.

Myshkina Nina Alekseevna, teaching assistant, Chair of Intermediate Level Surgery. Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: 304ab@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4622-9444>.

Sheyranov Nikita Sergeevich, Candidate of Sciences (Medicine), Research Scholar, Chair of Intermediate Level Surgery. Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: nikita.sheiranov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8153-1660>.

Reva Oksana Vladimirovna, Research Scholar, Chair of Intermediate Level Surgery. Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: rewa.@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2419-0462>.

Khudayberanova Gul'dzheren Dzhabaevna, Post-Graduate Student, Chair of Intermediate Level Surgery. Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: guljeren92@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-02319-0082>.

For citation

Vlasov A.P., Al'-Kubaysi Sh-A.S., Muratova T.A., Vasil'ev V.V., Myshkina N.A., Sheyranov N.S., Reva O.V., Khudayberanova G.D. Tromboelastografiya v ekspres-otsenke sistemy gemostaza u bol'nykh ostrym pankreatitom [Thromboelastography in express estimation of hemostatic system in patients with acute pancreatitis]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 15–24. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-15-24.

УДК 577.115:616.34-008.87-092.9-085
DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-25-32

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СОСТАВА КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ КОРРЕКЦИИ КОМПЛЕКСНЫМ ПРЕПАРАТОМ «БИФИДУМ БАГ» В УСЛОВИЯХ ГЕНТАМИЦИНАССОЦИИРОВАННОГО ДИСБИОЗА

В.А. Королев, О.А. Медведева, А.Д. Богомазов,
Н.А. Веревкина, И.В. Королев

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, Россия

Эритроцитарная мембрана является удобным модельным объектом, так как имеет общие принципы строения с молекулярной структурой плазматических мембран, поэтому закономерности изменений структуры и функций мембраны эритроцитов с незначительной долей коррекции могут быть перенесены на другие мембранные системы. Изменения в структуре липидов мембран под влиянием различных факторов имеют большое значение для функционального состояния как самих мембран, так и организма в целом. При заболеваниях, которые протекают с выраженным гипоксическим синдромом, изменения структуры мембраны наиболее выражены. Эти нарушения могут наблюдаться при воздействии различных лекарственных препаратов, в т.ч. антибиотиков широкого спектра действия.

Целью исследования явилось изучение состава липидов мембран эритроцитов в условиях гентамицинассоциированного дисбиоза и коррекции его комплексным препаратом «Бифидум БАГ».

Материалы и методы. Исследование проведено на 60 мышах линии BALB/c с массой 18–20 г. Животные были разделены на три группы по 20 особей в каждой. Первая группа – контрольная (интактные мыши). Вторую группу составили животные, которым моделировали гентамицинассоциированный дисбиоз. Животные третьей группы интрагастрально получали комплексный пробиотик «Бифидум БАГ» в течение 21 дня 1 раз в сутки после формирования стойкого лекарственного дисбактериоза. Липидный состав эритроцитов определяли традиционными методами. Хроматографирование проводили по методу В.И. Крылова.

*Результаты. Для коррекции патологических состояний использовали комплексный препарат «Бифидум БАГ», в состав которого, помимо живых активных видов бифидобактерий *B. bifidum* и *B. longum*, входит растительный антиоксидант – дигидрокверцетин. Применение антибиотика широкого спектра действия (гентамицина) привело к значительному изменению количественного состава нейтральных липидов и фосфолипидов. Введение комплексного пробиотика привело к коррекции спектра липидов мембран.*

Выводы. Установлено, что комплексный препарат «Бифидум БАГ» приводит к нормализации спектра липидов мембран эритроцитов при гентамицинассоциированном дисбиозе, что может быть связано с антиоксидантным, мембраностабилизирующим и антигипоксическим действием препарата.

Ключевые слова: дисбиоз, фосфолипиды, нейтральные липиды, мембрана эритроцита, «Бифидум БАГ».

Введение. Все внутриклеточные и клеточные биомембраны имеют сходное строение, в их основе лежит двойной молекулярный слой липидов. Эритроцитарная мембрана является удобным модельным объектом, так как имеет общие принципы строения с молекулярной структурой плазматических мембран, поэтому закономерности изменений структуры и функций мембран эритроцитов с незначительной

долей коррекции могут быть перенесены на другие мембранные системы [1, 2].

Мембрана эритроцитарной клетки составляет 1 % от веса эритроцита, но именно она определяет гомеостаз и функциональное состояние этой клетки [3]. Даже незначительные изменения структуры и функций биомембраны могут приводить к развитию различных патологических процессов и заболеваний [4].

Вследствие того что в состав мембран эритроцитов входит большое количество химических соединений, они могут служить мишенью для токсинов различной этиологии, ядов и лекарственных препаратов [5]. Доказано, что изменения структуры липидов мембран, их количественного и качественного состава под влиянием различных факторов имеют большое значение для функционального состояния как самих мембран, так и организма в целом [6, 7]. Изменение баланса липидных компонентов биомембран тесно связано с клеточным метаболизмом, с состоянием белков, углеводов и плазменных липидов. Чаще всего эти нарушения происходят при различных патологических состояниях, связанных с типовыми процессами дезинтеграции клеточных структур, что определяет тяжесть течения и продолжительность болезни. При заболеваниях, которые протекают с выраженным гипоксическим синдромом, изменения в структуре мембраны наиболее выражены. Эти нарушения могут наблюдаться при воздействии различных лекарственных препаратов, в частности антибиотиков широкого спектра действия [8].

Цель исследования. Изучение состава липидов мембран эритроцитов в условиях гентамицинассоциированного дисбиоза и коррекции его комплексным препаратом «Бифидум БАГ».

Материалы и методы. Исследование проведено на 60 мышах линии BALB/c с массой 18–20 г, которые содержались в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на три группы по 20 особей в каждой. Первая группа – контрольная (интактные мыши). Вторую группу составили животные, которым моделировали гентамицинассоциированный дисбиоз путем ежедневного (в течение 5 дней) внутрибрюшинного введения раствора гентамицина в концентрации 80 мкг/мл в пересчете на массу животного (0,02 мл) [9]. Животные третьей группы интрагастрально получали комплексный пробиотик «Бифидум БАГ» в течение 21 дня 1 раз в сутки после формирования стойкого лекарственного дисбактериоза. Исследования проводили с соблюдением всех принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, ис-

пользуемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986).

Забор крови животных производили в чистую пробирку, предварительно добавляя 1–2 капли гепарина, распределяя его по стенкам, после добавляли 2 мл крови. Центрифугировали при 1500 об. в течение 20 мин. Экстракцию липидов проводили из чистой эритроцитарной массы в количестве 0,5 мл с помощью последовательного добавления 0,5 мл дистиллированной воды, 5,5 мл изопропанола и 3,5 мл хлороформа с промежутком времени в один час, интенсивно перемешивали на вибротриггере. После чего полученный экстракт был отфильтрован через бумажный фильтр [10]. Липидный состав эритроцитов определяли традиционными методами. Хроматографирование проводили по методу В.И. Крылова [11] в насыщенных парах растворителей камерах на пластинках Silufol (Россия). Определение липидных фракций проводили с использованием стандартных образцов нейтральных липидов (моноглицериды (МГ), диглицериды (ДГ), холестерин (ХС), свободные жирные кислоты (СЖК), триглицериды (ТГ), эфиры холестерина (ЭХС)) и фосфолипидов (лизофосфатидилхолин (ЛФХ), фосфатидилинозитол/серин (ФИ/ФС), фосфатидилхолин (ФХ), сфингомиелин (СМ), кардиолипин (КЛ), фосфатидилэтаноламин (ФЭ)) производства фирмы Sigma (США) путем детерминации относительной подвижности фракций. Денситометрическим методом определяли уровень содержания липидов на ПЭВМ IBM PA/AT с использованием программы OneDscan в отраженном свете [12–14]. Обработку результатов осуществляли по стандартным методикам вариационной статистики. С помощью критерия Колмагорова–Смирнова была проведена проверка всех данных на нормальность распределения признака. При этом если полученные p для данного статистического теста были выше критического ($p=0,05$), то распределение считали подчиняющимся закону нормального распределения. Из этого следовало, что для дальнейшего статистического анализа использовались параметрические методы обобщения данных. Для описания количественных признаков использовались параметры нормального распределения: стандартная ошибка

среднего значения ($\pm m$), среднее значение (M), дисперсия (σ^2), стандартное отклонение (σ). Проверку статистических гипотез проводили с помощью критерия Стьюдента (t). Пороговый уровень статистической значимости

принимали равным 0,05 [15].

Результаты и обсуждение. После формирования гентамицинового дисбиоза были выявлены следующие изменения в составе фосфолипидов (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Количественные характеристики мембранных фосфолипидов эритроцитов крови мышей в условиях экспериментального дисбиоза и его коррекции препаратом «Бифидум БАГ»

Quantitative characteristics of membrane phospholipids of blood erythrocytes in mice under experimental dysbiosis and its correction with Bifidum BAG

Фосфолипиды ($M \pm m$) Phospholipids ($M \pm m$)	Контроль (интактные мыши) Control (intact mice)	Дисбиоз Dysbiosis	Коррекция «Бифидум БАГ» Correction with Bifidum BAG
Лизофосфатидилхолин Lysophosphatidylcholine	2,82 \pm 0,40	6,31 \pm 0,42***	4,61 \pm 0,37 ^{xx}
Сфингомиелин Sphingomyelin	6,21 \pm 0,71	10,76 \pm 0,50***	9,43 \pm 0,40 ^x
Фосфатидилинозитол/серин Phosphatidyl inositol, serine	14,92 \pm 1,03	9,83 \pm 0,70***	12,01 \pm 0,70 ^x
Фосфатидилхолин Phosphatidyl-choline	14,73 \pm 1,16	10,85 \pm 0,61**	12,27 \pm 0,81
Кардиолипин Cardiolipin	2,48 \pm 0,22	1,34 \pm 0,18***	1,97 \pm 0,22 ^x
Фосфатидилэтанолламин Phosphatidylethanolamine	15,35 \pm 0,68	11,03 \pm 0,49***	13,81 \pm 0,94 ^{xx}

Примечание. ** – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; ^x – $p < 0,05$ по сравнению с группой «Дисбиоз», ^{xx} – $p < 0,01$ по сравнению с группой «Дисбиоз».

Note. ** – $p < 0.01$ compared with the control group, *** – $p < 0.001$ compared with the control group; ^x – $p < 0.05$ compared with the “Dysbiosis” group, ^{xx} – $p < 0.01$ compared with the “Dysbiosis” group.

Исходя из полученных результатов, мы видим, что при воздействии антибиотика произошли значительные изменения в спектре фосфолипидов. Так, количественное содержание ЛФХ и СМ увеличилось в 2,2 и 1,7 раза соответственно по сравнению с показателями контрольной группы. Количество ФИ/ФС и ФХ снизилось в 1,37 и 1,35 раза соответственно. Отмечалось достоверное снижение КЛ в 2,1 раза и ФЭ в 1,39 раза по сравнению с контрольной группой.

При коррекции гентамицинассоциированного дисбиоза комплексным препаратом «Бифидум БАГ» наблюдалась достоверная

нормализация некоторых показателей фосфолипидного спектра. Так, количество ЛФХ и СМ снизилось в 1,4 и 1,1 раза соответственно по сравнению с показателями группы «Дисбиоз», но показатели контроля достигнуты не были. Отмечалось достоверное повышение содержания ФИ/ФС в 1,2 раза, КЛ – в 1,5 раза, ФЭ – в 1,3 раза по сравнению с показателями группы «Дисбиоз». Изменения ФХ были недостоверны.

В исследовании также были изучены количественные показатели нейтральных липидов (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Количественные характеристики мембранных нейтральных липидов эритроцитов крови мышей в условиях экспериментального дисбиоза и его коррекции препаратом «Бифидум БАГ»

Quantitative characteristics of membrane neutral lipids of blood erythrocytes in mice under experimental dysbiosis and its correction with Bifidum BAG

Нейтральные липиды (M±m) Neutral Lipid (M±m)	Контроль (интактные мыши) Control (intact mice)	Дисбиоз Dysbiosis	Коррекция «Бифидум БАГ» Correction with Bifidum BAG
Холестерол Cholesterol	46,78±1,03	54,26±1,21***	51,36±0,87
Моноацилглицеролы Monoacylglycerol	3,02±0,19	3,78±0,14**	3,27±0,14 ^x
Диацилглицеролы Diacylglycerol	2,28±0,19	2,81±0,11*	2,34±0,16 ^x
Свободные жирные кислоты Free fatty acids	1,79±0,18	1,25±0,15*	1,83±0,21 ^x
Триацилглицеролы Triacylglycerol	5,86±0,55	9,36±0,56***	7,52±0,48 ^x
Эфиры холестерина Cholesteryl ether	28,6±2,63	38,54±2,84*	29,74±1,61 ^x

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с контрольной группой, ** – p<0,01 по сравнению с контрольной группой, *** – p<0,001 по сравнению с контрольной группой, ^x – p<0,05 по сравнению с группой «Дисбиоз».

Note. * – p<0.05 compared with the control group, ** – p<0.01 compared with the control group, *** – p<0.001 compared with the control group, ^x – p<0.05 compared with the “Dysbiosis”.

Из представленных в таблице данных видно, что количество ХС и МГ увеличилось в 1,15 и 1,25 раза, ТГ и ЭХС – в 1,59 и 1,34 раза соответственно по сравнению с показателями контроля. Содержание СЖК снизилось в 1,43 раза.

При коррекции комплексным препаратом «Бифидум БАГ» отмечались следующие изменения в спектре нейтральных липидов. Так, количество МГ и ДГ снизилось в 1,2 раза, ТГ и ЭХ – в 1,3 раза по сравнению с показателями группы «Дисбиоз». Отмечалось достоверное повышение содержания СЖК в 1,5 раза по сравнению с показателем группы «Дисбиоз». Следует отметить, что все исследуемые показатели достигли уровня контрольной группы. Изменение количества ХЛ было недостоверным.

Заключение. Применение антибиотика широкого спектра действия (гентамицина)

привело к значительному изменению количественного состава нейтральных липидов и фосфолипидов. Снижение количества ФЭ и ФХ может приводить к ослаблению антиоксидантных свойств эритроцитов, так как именно эти фосфолипидные компоненты обладают свойствами ингибирования перекисного окисления липидов [16].

Одним из явных показателей деструкции клеточной мембраны является увеличение количества ЛФХ. Именно это вещество обладает способностью разрыхлять гидрофобную оболочку липидного слоя мембран эритроцитов [17].

Накопление ФИ/ФС может свидетельствовать о повышении адаптационно-компенсаторных механизмов в структуре клеточной мембраны [6]. Тот факт, что СМ не подвергается действию фосфолипаз и, возможно, заме-

шает ФХ, может говорить о сохранении целостности мембран эритроцитов [18].

Из представленных нами данных видно, что при введении антибиотика произошли изменения и в структуре нейтральных липидов эритроцитов. Увеличение содержания ХС и ЭХС может приводить к изменению соотношения щелочной фосфотазы и фосфотидилхолина, что значительно меняет строение мембраны [19]. Таким образом, нормальное функционирование эритроцитарной мембраны зависит от ее микровязкости, которая определяется в основном билипидным слоем и зависит от степени интенсификации ПОЛ, накопления насыщенных жирных кислот, холестерина, ионов Са и Mg, так как при увеличении их

внутриэритроцитарной концентрации снижается электростатический заряд, АТФ и содержание воды внутри клеток [20].

Для коррекции патологических состояний использовали комплексный препарат «Бифидум БАГ», в состав которого, помимо живых антагонистически активных видов бифидобактерий *B. bifidum* и *B. longum*, входит растительный антиоксидант – дигидрохверцетин. Введение комплексного пробиотика привело к нормализации изменений в спектре большинства исследуемых липидов, что может быть связано с выраженными антиоксидантными, мембраностабилизирующим и антигипоксическим действием препарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Alvin C.K. Teo, Sarah C. Lee, Naomi L. Pollock, Zoe Stroud, Stephen Hall, Alpesh Thakker, Andrew R. Pitt, Timothy R. Dafforn. Analysis of SMALP co-extracted phospholipids shows distinct membrane environments for three classes of bacterial membrane protein. *Scientific Reports*. 2019; 9 (1): 174–189.
2. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск; 2004. 202.
3. Fuertes G., Giménez D., Esteban-Martin S. Role of membrane lipids for the activity of pore forming peptides and proteins. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 677: 31–55.
4. Трошкина Н.А., Циркин В.И., Дворянский С.А. Эритроцит: строение и функции его мембраны. *Вятский медицинский вестник*. 2007; 2 (3): 32–40.
5. Кузнецов В.И., Моррисон В.В., Лиско О.Б., Царева Т.Д., Сретенская Д.А., Гаврилова И.Б., Хлебобжарова О.А. Липиды в структуре и функционировании биологических мембран (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014; 10 (2): 262–266.
6. Fabisiak J.P., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Kagan V.E. Quantification of selective phosphatidylserine oxidation during apoptosis. *Methods Mol. Biol.* 2005; 291: 449–456.
7. Lombard J., López-García P., Moreira D. The early evolution of lipid membranes and the three domains of life. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10 (7): 507–515.
8. Агейченко А.В., Королёв В.А., Медведева О.А., Бобынцева О.В., Рыжаева В.Н. Липидный состав клеточных мембран эритроцитов при использовании гентамицина и профилактическом применении эмоксипина. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015; 4: 65–68.
9. Кашкин К.П., Караев З.О. Иммунная реактивность организма и антибиотическая терапия. Л.: Медицина; 1984. 200.
10. Кузнецов В.И., Миронова Н.И. Некоторые показатели липидов плазмы крови и эритроцитарных мембран у больных дифтерией глотки. *Казанский медицинский журнал*. 1996, 4: 266–269.
11. Ohvo-Rekila H., Ramstedt B., Leppimäki P., Slotte J.P. Cholesterol interactions with phospholipids in membranes. *Prog. Lipid. Res.* 2012; 41 (1): 457–468.
12. Ольшанова К.М. Практикум по хроматографическому анализу. М.: Высш. школа; 1970. 312.
13. Кец Э. Количественный анализ хроматографическими методами. М.: Мир; 1990. 320.
14. Сафонова Е.Ф., Назарова А.А., Селеменев В.Ф. Выбор оптимальных параметров разделения фосфолипидов в тонком слое сорбента. *Хим.-фарм. журн.* 2002; 4: 41–43.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М.: МедиаСфера; 2006. 312.
16. Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии. *Биохимия*. 2004; 69 (1): 5–7.

17. Nilsson J., Dahlgren B., Ares M. Lipoprotein – like phospholipid particles inhibit the smooth muscle cell cytotoxicity of lisophosphatidylcholine and platelet-activating factor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 18 (1): 13–19.
18. Вязова А.В. Фосфолипиды мембран эритроцитов у больных хроническим бронхитом, сочетанным с уролитиазом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2006; 1: 12–15.
19. Savva M., Acheampong S. The interaction energies of cholesterol and 1,2 dioleoyl-sn-glycero-3 phosphoethanolamine in spread mixed monolayers at the air-water interface. *J. Phys. Chem. B.* 2009; 113 (29): 11–20.
20. Patrizia Lopalco, Simona Lobasso, Ruy Miguel Alfama Lopes-dos-Santos, Gilbert Van Stappen and Angela Corcelli. Lipid Profile Changes During the Development of *Artemia franciscana*, From Cysts to the First Two Naupliar Stages. *Front. Physiol.* 2019; 9: 1872.

Поступила в редакцию 25.04.2019; принята 29.09.2019.

Авторский коллектив

Королев Владимир Анатольевич – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой биологии, медицинской генетики и экологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: medecol1@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4376-4284>.

Медведева Ольга Анатольевна – доктор биологических наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: olgafrida@gambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2889-155X>.

Богомазов Алексей Дмитриевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: bogomazov71@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4636-1819>.

Верёвкина Наталья Андреевна – ассистент кафедры общей гигиены, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: nataliverev@ya.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5616-6750>.

Королев Иван Владимирович – студент, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: medecol1@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6335-4311>.

Образец цитирования

Королев В.А., Медведева О.А., Богомазов А.Д., Верёвкина Н.А., Королев И.В. Особенности липидного состава клеточных мембран при коррекции комплексным препаратом «Бифидум БАГ» в условиях гентамицинассоциированного дисбиоза. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2019; 4: 25–32. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-25-32.

LIPID COMPOSITION OF CELLULAR MEMBRANES UNDER BIFIDUM-BAG PROBIOTIC IN GENTAMICIN-ASSOCIATED DYSBIOSIS

V.A. Korolev, O.A. Medvedeva, A.D. Bogomazov, N.A. Verevkina, I.V. Korolev

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

The erythrocyte membrane is a user-friendly model, since its structural is similar to that of molecular structure of plasma membranes. Therefore, the slightly corrected patterns of changes in the structure and functions of the erythrocyte membrane can be transferred to other membrane systems. Changes in the structure of membrane lipids under various factors are of great importance for the functional state of both the membranes themselves and the body as a whole. In diseases with severe hypoxic syndrome, changes in the

membrane structure are the most obvious ones. These disorders can be observed under exposure to various drugs, namely, broad-spectrum antibiotics.

The aim of the paper is to study the lipid composition of erythrocyte membranes under gentamicin-associated dysbiosis and to correct it with the *B. Bifidum*.

Materials and Methods. The study was conducted on 60 BALB/c mice (18–20 g.). The animals were divided into three groups, 20 animals in each. The first group is a control one (intact mice). The second group consisted of animals with modeled gentamicin-associated dysbiosis. Animals of the third group were treated with *Bifidum* BAG Probiotic (21 days, once a day) after the formation of fixed drug dysbiosis. Traditional methods were used to determine the lipid composition of red blood cells. Chromatography was performed according to V.I. Krylov method.

Results. To correct pathological conditions, the authors used *Bifidum* BAG probiotic, which consists of living active bifidobacteria *B. bifidum*, *B. longum*, and powerful plant antioxidant, dihydroquercetin. Administration of a broad-spectrum antibiotic (gentamicin) resulted in a significant change in the quantitative composition of neutral lipids and phospholipids. Intake of a complex probiotic led to the membrane lipid spectrum correction.

Conclusion. It is established that *Bifidum* BAG probiotic leads to a normalization of the erythrocyte membrane lipid spectrum with gentamicin-associated dysbiosis, which may be associated with the antioxidant, membrane-stabilizing and antihypoxic effect of the drug.

Keywords: dysbiosis, phospholipids, neutral lipids, erythrocyte membrane, *Bifidum* BAG.

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

References

1. Alvin C.K. Teo, Sarah C. Lee, Naomi L. Pollock, Zoe Stroud, Stephen Hall, Alpesh Thakker, Andrew R. Pitt, Timothy R. Dafforn. Analysis of SMALP co-extracted phospholipids shows distinct membrane environments for three classes of bacterial membrane protein. *Scientific Reports*. 2019; 9 (1): 174–189.
2. Novitskiy V.V., Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A. *Fiziologiya i patofiziologiya eritrotsita* [Physiology and pathophysiology of an erythrocyte]. Tomsk; 2004. 202 (in Russian).
3. Fuertes G., Giménez D., Esteban-Martin S. Role of membrane lipids for the activity of pore forming peptides and proteins. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 677: 31–55.
4. Troshkina N.A., Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A. Eritrotsit: stroenie i funktsii ego membrany [Red blood cell: membrane structure and function]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2007; 2 (3): 32–40 (in Russian).
5. Kuznetsov V.I., Morrison V.V., Lisko O.B., Tsareva T.D., Sretenskaya D.A., Gavrilova I.B., Khlebozhavorova O.A. Lipidy v strukture i funktsionirovaniy biologicheskikh membran (obzor) [Lipids in the structure and functioning of biological membranes (Review)]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2014; 10 (2): 262–266 (in Russian).
6. Fabisiak J.P., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Kagan V.E. Quantification of selective phosphatidylserine oxidation during apoptosis. *Methods Mol. Biol.* 2005; 291: 449–456.
7. Lombard J., López-García P., Moreira D. The early evolution of lipid membranes and the three domains of life. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10 (7): 507–515.
8. Ageychenko A.V., Korolev V.A., Medvedeva O.A., Bobyntseva O.V., Ryzhaeva V.N. Lipidnyy sostav kletochnykh membran eritrotsitov pri ispol'zovanii gentamitsina i profilakticheskom primenenii emoksipina [Lipid composition of erythrocyte cell membranes under gentamicin and prophylactic emoxipin]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2015; 4: 65–68 (in Russian).
9. Kashkin K.P., Karaev Z.O. *Immunnaya reaktivnost' organizma i antibioticheskaya terapiya* [Organism's immune reactivity and antibiotic therapy]. Leningrad: Meditsina; 1984. 200 (in Russian).
10. Kuznetsov V.I., Mironova N.I. Nekotorye pokazateli lipidov plazmy krovi i eritrotsitarnykh membran u bol'nykh difteriei glotki [Indicators of blood plasma lipids and erythrocyte membranes in patients with pharyngeal diphtheria]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 1996, 4: 266–269 (in Russian).
11. Ohvo-Rekila H., Ramstedt B., Leppimäki P., Slotte J.P. Cholesterol interactions with phospholipids in membranes. *Prog. Lipid. Res.* 2012; 41 (1): 457–468.
12. Ol'shanova K.M. *Praktikum po khromatograficheskomu analizu* [Manual on chromatographic analysis]. Moscow: Vyssh. shkola; 1970. 312 (in Russian).
13. Kets E. *Kolichestvennyy analiz khromatograficheskimi metodami* [Quantitative analysis by chromatographic methods]. Moscow: Mir; 1990. 320 (in Russian).

14. Safonova E.F., Nazarova A.A., Selemenev V.F. Vybor optimal'nykh parametrov razdeleniya fosfolipidov v tonkom sloe sorbenta [Selection of optimal parameters for phospholipid separation in a thin sorbent layer]. *Khim.-farm. zhurn.* 2002; 4: 41–43 (in Russian).
15. Rebrova O.Yu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa programm Statistica* [Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica software package]. Moscow: MediaSfera; 2006. 312 (in Russian).
16. Vladimirov Yu.A. Aktivnye formy kisloroda i azota: znachenie dlya diagnostiki, profilaktiki i terapii [Active forms of oxygen and nitrogen: implications for diagnosis, prevention and therapy]. *Biokhimiya.* 2004; 69 (1): 5–7 (in Russian).
17. Nilsson J., Dahlgren B., Ares M. Lipoprotein – like phospholipid particles inhibit the smooth muscle cell cytotoxicity of lisophosphatidilcholine and platelet-activating factor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 18 (1): 13–19.
18. Vyazova A.V. Fosfolipidy membran eritrotsitov u bol'nykh khronicheskim bronkhitom, sochetannym s urolitiazom [Erythrocyte membrane phospholipids in patients with chronic bronchitis and urolithiasis]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2006; 1: 12–15 (in Russian).
19. Savva M., Acheampong S. The interaction energies of cholesterol and 1,2 dioleoyl-sn-glycero-3 phosphoethanolamine in spread mixed monolayers at the air-water interface. *J. Phys. Chem. B.* 2009; 113 (29): 11–20.
20. Patrizia Lopalco, Simona Lobasso, Ruy Miguel Alfama Lopes-dos-Santos, Gilbert Van Stappen and Angela Corcelli. Lipid Profile Changes During the Development of *Artemia franciscana*, From Cysts to the First Two Naupliar Stages. *Front. Physiol.* 2019; 9: 1872.

Received 25 April 2019; Accepted 29 September 2019.

Information about the authors

Korolev Vladimir Anatol'evich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia. 305041, Russia, Kursk, K. Marx St., 3; e-mail: medecol1@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4376-4284>.

Medvedeva Ol'ga Anatol'evna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Chair of Microbiology, Virology and Immunology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia. 305041, Russia, Kursk, K. Marx St., 3; e-mail: olgafrida@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2889-155X>.

Bogomazov Aleksey Dmitrievich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pediatrics, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia. 305041, Russia, Kursk, K. Marx St., 3; e-mail: bogomazov71@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4636-1819>.

Verevkina Natal'ya Andreevna, Teaching Assistant, Chair of General Hygiene, Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 305041, Russia, Kursk, K. Marx St., 3; e-mail: nataliverev@ya.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5616-6750>.

Korolev Ivan Vladimirovich, Student, Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 305041, Russia, Kursk, K. Marx St., 3; e-mail: medecol1@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6335-4311>.

For citation

Korolev V.A., Medvedeva O.A., Bogomazov A.D., Verevkina N.A., Korolev I.V. Osobennosti lipidnogo sostava kletochnykh membran pri korrektsii kompleksnym preparatom «Bifidum BAG» v usloviyakh gentamitsinassotsirovannogo disbioza [Lipid composition of cellular membranes under Bifidum-BAG probiotic in gentamicin-associated dysbiosis]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal.* 2019; 4: 25–32. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-25-32.

УДК 616.12-073.7

DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-33-43

ГЕНДЕРНАЯ ОЦЕНКА ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

П.В. Белогубов¹, В.И. Рузов¹, К.Н. Белогубова¹, М.В. Бемянкин², Х. Халаф³

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

²ГУЗ «Ульяновская областная клиническая наркологическая больница», г. Ульяновск, Россия;

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

Цель – изучить гендерные особенности электрофизиологических параметров сердца у пациентов молодого и среднего возраста с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы. В данное исследование было включено 50 чел. (средний возраст – $38,5 \pm 6,3$ года): 25 женщин (средний возраст – $39,8 \pm 6,2$ года) и 25 мужчин (средний возраст – $37,1 \pm 6,2$ года), употребляющих алкоголь, поступивших в Ульяновскую областную клиническую наркологическую больницу на стационарное лечение. У всех алкогользависимых пациентов на момент обследования был диагностирован абстинентный синдром после перенесенного алкогольного эксцесса. В обследование не включали пациентов старше 50 лет, пациентов с наличием сердечно-сосудистой патологии и нарушениями ритма сердца.

Результаты. Гендерные различия между изучаемыми параметрами электрического ремоделирования сердца характеризовались преобладанием мужчин с большей продолжительностью последнего алкогольного эксцесса ($p < 0,05$) и более высоким уровнем симпатических активирующих влияний ($p < 0,05$). В ходе исследования не выявлено прямой связи между дисперсией интервала QT и частотой возникновения поздних потенциалов желудочков у пациентов с абстинентным синдромом, что может указывать на различный генез возникновения электрофизиологических нарушений. Выявлена прямая связь длительности последнего алкогольного эксцесса с увеличением электрической негомогенности миокарда ($p < 0,05$), свидетельствующая о его влиянии на процессы реполяризации. Преобладание фрагментированности комплекса QRS у мужчин и его сопряженность с электрической негомогенностью миокарда (QT) служат основанием для отнесения мужчин к группе высокого риска по аритмогенной активности.

Выводы. Электрическое ремоделирование сердца у пациентов с алкогольной зависимостью характеризуется разнонаправленными изменениями фрагментированной активности миокарда и дисперсии QT: у мужчин преобладает замедление фрагментированной активности на фоне снижения суммарной мощности спектра вариабельности ритма сердца за счёт более низких значений гуморально-метаболической и парасимпатической компонент; у женщин преобладают нарушения процессов реполяризации, которые коррелируют с низкими значениями гуморально-метаболических и симпатических влияний на ритм сердца. Выраженность нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков у мужчин ассоциирована с длительностью алкогольного эксцесса, предшествующего госпитализации.

Ключевые слова: электрофизиологические параметры сердца, вариабельность ритма сердца, дисперсия интервала QT, поздние потенциалы желудочков.

Введение. Известно, что сердечно-сосудистая система является обязательной мишенью этанолового воздействия [1], в результате чего может развиваться внезапная аритмическая смерть [2–4], преимущественно у мужчин молодого возраста [5–7]. По данным литературы, если аритмическая смерть встречается у 8–15 % больных алкоголизмом, то алкогольное поражение сердца является причиной внезапной сердечной смерти в 35 % случаев [8]. По

мнению ряда исследователей, критическим для индукции желудочковых нарушений ритма является период абстиненции [9]. Вместе с тем имеются сведения о наличии U-образной зависимости действия алкоголя у лиц со здоровым и больным сердцем [10].

Если клиничко-патогенетические аспекты алкогольной кардиомиопатии достаточно подробно представлены и изучены [11], то изменения в миокарде, возникающие у молодых

лиц с алкогольной зависимостью при остром алкогольном поражении без сопутствующей кардиальной патологии, требуют пристального внимания [12, 13]. По мнению ряда авторов, углубленные исследования сердечно-сосудистой системы позволят выявить кардиальные нарушения примерно в 50 % случаев [14, 15].

К критериям острого алкогольного поражения сердца относят и феномен прекапиллярного фиброза, обнаруживаемый у лиц молодого возраста (до 45 лет). Его механизм также требует изучения. Предполагается, что это следствие дистанционного фибриллогенеза превакулярных фибробластов, возникающего при стойком нарушении метаболизма в условиях алкогольной интоксикации [16]. Возможно, указанные структурные изменения миокарда, формирующиеся при действии алкоголя, должны найти своё отражение в изменениях электрофизиологических свойств сердечной мышцы.

Пока неизвестно, какие маркеры электрокардиограммы (ЭКГ), позволяющие стратифицировать пациентов по риску аритмогенной готовности, могут отражать причинно-следственные взаимоотношения при алкогольиндуцированном ремоделировании миокарда. По представлению некоторых авторов, требуются дополнительные исследования, позволяющие повысить диагностическую и прогностическую значимость параметров сигнал-усреднённой ЭКГ и вариабельности ритма сердца (ВРС) для выявления электрической нестабильности сердца у лиц без структурно-геометрического повреждения миокарда [17].

По мнению ряда исследователей, снижение ВРС, увеличение дисперсии интервала QT, наличие поздних потенциалов желудочков (ППЖ) признаны специфическими и чувствительными маркерами электрической нестабильности миокарда, сигнализирующими о риске развития внезапной смерти [18].

В ходе исследования проверялась гипотеза о гендерных различиях алкогольиндуцированного электрического ремоделирования миокарда у лиц молодого и среднего возраста с учётом имеющихся в литературе данных о гендерных физиологических особенностях сердечно-сосудистой системы и её реакции на алкоголь [19].

Цель исследования. Изучить гендерные особенности электрофизиологических параметров сердца у пациентов молодого и среднего возраста с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы. В данное исследование было включено 50 чел. (средний возраст $38,5 \pm 6,3$ года): 25 женщин (средний возраст – $39,8 \pm 6,2$ года) и 25 мужчин (средний возраст – $37,1 \pm 6,2$ года), употребляющих алкоголь, поступивших в Ульяновскую областную клиническую наркологическую больницу (ГУЗ УОКНБ) на стационарное лечение. У всех пациентов на момент обследования были диагностированы синдром зависимости и абстинентный синдром (последнее употребление алкоголя отмечено в период от 12–48 ч до поступления), вызванные употреблением алкоголя. Все пациенты были разделены на 2 группы: общая и с дисперсией $Q-Td > 50$ мс (24 % женщин, 40 % мужчин). Критериями исключения из обследования являлись возраст более 50 лет, наличие сердечно-сосудистой патологии и нарушения ритма сердца. Отсутствие сердечно-сосудистой патологии подтверждалось объективными физикальными и инструментальными методами, отсутствием у пациентов кардиальных жалоб. Также у пациентов не отмечено кардиальной коморбидной патологии при наличии некардиальной: хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический гастрит и хроническая венозная недостаточность вследствие варикозной болезни нижних конечностей. Достоверного влияния некардиальной коморбидности на уровень изучаемых параметров обнаружено не было. Лабораторные методы включали в себя измерение содержания этанола в крови на момент госпитализации методом газовой хроматографии в химико-токсикологической лаборатории ГУЗ «Ульяновская областная клиническая наркологическая больница» хроматографом Agilent 6850 (USA). Проводились ЭКГ, ЭКГ высокого разрешения на аппарате «Поли-Спектр 8/EX» (Россия), а также расчёт индекса массы тела (ИМТ).

ВРС изучалась на основе статистического анализа полученной при холтеровском мониторинге 24-часовой записи ЭКГ с расчетом временных и спектральных показателей на аппарате «Поли-Спектр-СМ» (Россия). Электрическая негетерогенность миокарда оценивалась

по дисперсии интервала QT, замедленной фрагментированной активности желудочков (ППЖ).

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 8,0. Для сравнения показателей в группе мужчин и женщин применялись такие параметрические методы, как t-критерий с разделенными оценками дисперсий для независимых групп, модификация классического критерия Стьюдента в случае неравных или неизвестных дисперсий признаков, и такой непараметрический метод, как U-критерий Манна–Уитни для независимых групп.

Результаты и обсуждение. Социально-демографическая характеристика алкогользависимых пациентов молодого и среднего возраста, поступивших в Ульяновский областной клинический наркологический диспансер после алкогольного эксцесса, свидетельствует об отсутствии гендерных различий по возрасту, индексу массы тела и стажу злоупотребления алкоголем (табл. 1). Выявлены достоверные различия длительности алкогольного эксцесса перед госпитализацией у мужчин и женщин. Гендерные различия выраженности нарушений процессов реполяризации миокарда (продолжительность и величина дисперсии интервала QT) обнаружены не были. Исследование выявило тенденцию к более высоким значениям общей, скорректированной и нормализованной дисперсии QT у мужчин по сравнению с женщинами. Оценка замедленной фрагментированной активности миокарда желудочков выявила достоверные различия по параметрам общей продолжительности желудочкового комплекса (TotQRS, StdQRS), которая была выше у мужчин при одновременно большей частоте встречаемости ППЖ (80 % vs 68 %).

Оценка спектральных и частотных характеристик ВРС не выявила достоверных гендерных различий по большинству параметров, за исключением преобладания симпатикотонии у мужчин (35,7 % vs 27,9 %; $p < 0,05$). Было проведено изучение гендерных различий длительности и дисперсии интервала QT. Установлена сопряженность этих показателей и длительности алкогольного эксцесса, предшествующего госпитализации (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что у мужчин, в отличие от женщин, выражен-

ность нарушения процессов реполяризации ассоциируется с выраженностью изменений фрагментированной активности миокарда (Tot QRS, Std QRS), симпато-вагального баланса и симпатической активности. При этом у мужчин снижение активности гуморально-метаболических влияний на сердце сопровождается симпатикотонией ($p < 0,05$).

Гендерная оценка процессов реполяризации желудочков показала отсутствие достоверных различий при некотором увеличении дисперсии (корректированной и нормализованной) QT у мужчин. Выявленное более выраженное замедление фрагментированной активности миокарда у мужчин (133,1 мс) по сравнению с женщинами (123,4 мс) косвенно свидетельствует о большем влиянии алкоголя на процессы деполяризации миокарда у мужчин. Возможным объяснением этого факта может служить защитное действие эстрогенов, которые уменьшают реакцию симпатической нервной системы на алкогольиндуцированную катехолемию [20].

Преобладание фрагментированности комплекса QRS и его сопряженность с электрической негомогенностью миокарда (дисперсии QT) на фоне симпатикотонии служат основанием для отнесения мужчин к группе высокого риска по аритмогенной активности. Обращает на себя внимание отсутствие сопряженности между дисперсией интервала QT и частотой возникновения поздних потенциалов желудочков, что может указывать на различный генез возникновения нарушений де- и реполяризации миокарда желудочков [19, 21].

Несмотря на отсутствие единого мнения о целесообразности использования исследования ВРС [22], предполагается, что увеличение ВРС носит защитный характер в отношении внезапной сердечной смерти. Однако, по мнению других авторов, ВРС является лишь маркером вегетативной активности [23]. При этом депрессия парасимпатической активности сопряжена с риском возникновения злокачественных нарушений сердца [24]. Выявленные в ходе настоящего исследования более низкие значения показателей, отражающих активность парасимпатической нервной системы, у мужчин подтверждают вышеуказанный тезис.

Таблица 1
Table 1

Характеристика лиц с зависимостью от алкоголя в абстинентном периоде
Characteristics of alcohol-dependent patients in the abstinence period

Показатели Index	Все пациенты, n=50 Total number of patients, n=50	Женщины, n=25 Females, n=25	Мужчины, n=25 Males, n=25
Возраст, лет Age, years old	38,5±6,3	39,8±6,2	37,1±6,2
ИМТ BMI	23,7±3,9	23,7±4,6	23,7±3,2
Стаж злоупотребления алкоголем, лет Alcohol abuse experience, years	11,8±5,5	11,3±5,9	12,2±5,2
Длительность последнего запоя, дней Duration of the last heavy-drinking period, days	20,8±19,8	13,4±8,7	28,1±24,7*
Q-Td, мс Q-Td, ms	75,1±51,7	67,7±48,6	82,4±54,7
Q-Tcd, мс Q-Tcd, ms	89,9±61,1	82,5±59,8	97,3±62,8
Q-Tcdn, у.е. Q-Tcdn, c.u.	26,2±17,7	24,0±17,2	28,4±18,3
Tot QRS, мс Tot QRS, ms	128,2±19,1	123,4±25,1	133,1±8,4*
RMS40, мкВ RMS40, mkV	16,0±12,9	16,5±12,1	15,6±14,0
LAS40, мс LAS40, ms	41,4±15,3	40,9±16,9	41,8±13,9
Std QRS, мс Std QRS, ms	92,4±9,4	87,0±6,9	97,8±8,5*
Шум, мкВ Noise, mkV	0,27±0,10	0,25±0,10	0,30±0,10
Наличие ППЖ, % Ventricular late potentials, %	74	68	80
TP	1019,9±1076,1	1092,8±1232,3	947,1±913,7
VLF	408,5±403,6	454,3±488,3	362,8±299,6
LF	348,2±458,9	337,5±488,8	358,8±436,9
HF	263,2±464,3	301,0±551,8	225,4±364,3
LF/HF	3,3±3,8	3,5±4,9	3,1±2,3
%VLF	48,4±20,5	51,2±21,7	45,7±19,3
%LF	31,8±13,3	27,9±13,9	35,7±11,8*
%HF	19,7±14,8	20,8±16,7	18,5±13,0

Примечания: 1. * – p<0,05.

2. Q-Td – дисперсия интервала QT; Q-Tcd, Q-Tcdn – дисперсия скорректированного интервала QT; Tot QRS – продолжительность фильтрованного комплекса QRS; RMS40 – среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS; LAS40 – продолжительность низкоамплитудных (менее 20 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS; Std QRS – продолжительность стандартного нефильтрированного комплекса QRS; TP – общая мощность спектра (общая мощность всех волн с частотой в диапазоне 0,0033–0,40 Гц); %HF, HF – спектральная составляющая парасимпатической нервной системы, является показателем активности парасимпатического центра продолговатого мозга (мощность волн высокой частоты в диапазоне 0,15–0,4 Гц); %LF, LF – низкочастотная спектральная составляющая симпатической

нервной системы с колебаниями 0,03–0,15 Гц, отражает активность симпатических центров (кардиостимулирующего и вазоконстрикторного); %VLF, VLF – спектральная составляющая гуморально-метаболического механизма регуляции, мощность волн очень низкой частоты, указывающая на активность церебральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции, формируется в диапазоне 0,004–0,03 Гц; LF/HF – коэффициент баланса симпатической и парасимпатической компонент нервной системы. Далее обозначения те же.

Notes: 1. * – $p < 0.05$.

2. Q-Td is QT dispersion; Q-Tcd, Q-Tcdn is corrected QT dispersion; Tot QRS is the duration of the filtered QRS complex; RMS40 is the mean-square amplitude of the last 40 ms of the filtered QRS complex; LAS40 is the duration of low-amplitude (less than 20 μ V) signals at the end of the QRS complex; Std QRS is the duration of the standard unfiltered QRS complex; TP is the total spectrum power (total power of all waves with a frequency in the range of 0.0033–0.40 Hz); %HF, HF is a spectral component of the parasympathetic nervous system; it is an indicator of medulla oblongata parasympathetic center activity (high-frequency waves in the range of 0.15–0.4 Hz); %LF, LF is a low-frequency spectral component of the sympathetic nervous system with fluctuations of 0.03–0.15 Hz; it reflects the activity of the sympathetic centers (cardiokinetic and vasoconstrictive); %VLF, VLF is a spectral component of the humoral-metabolic regulation mechanism, very low-frequency waves, indicating the activity of cerebral ergotropic and humoral-metabolic regulation mechanisms, formed in the range of 0.004–0.03 Hz; LF/HF is a balance coefficient of the sympathetic and parasympathetic components of the nervous system. Further on, the notations are the same.

Таблица 2

Table 2

**Характеристика алкогользависимых пациентов с дисперсией Q-Td > 50 мс
в абстинентном периоде**

**Characteristics of alcohol-dependent patients in the abstinent period with Q-Td
dispersion > 50 ms**

Показатели Index	Женщины Females	Мужчины Males
Возраст, лет Age, years old	41,2±7,2	37,1±6,0
ИМТ BMI	25,4±3,5	24,0±3,5
Стаж злоупотребления алкоголем, лет Alcohol abuse experience, years	12,7±6,1	12,3±5,0
Длительность последнего запоя, дней Duration of the last heavy-drinking period, days	13,3±8,1	32,5±25,9*
Q-Td, мс Q-Td, ms	111,7±29,9	96,1±52,8
Q-Tcd, мс Q-Tcd, ms	136,5±37,3	113,1±60,4
Q-Tcdn, у.е. Q-Tcdn, c.u.	39,6±10,7	33,1±17,5
Tot QRS, мс Tot QRS, ms	118,0±24,8	134,6±8,3*
RMS40, мкВ RMS40, mkV	19,2±15,2	15,2±14,9
LAS40, мс LAS40, ms	42,7±19,0	41,1±14,8
Std QRS, мс Std QRS, ms	88,7±5,8	96,9±8,5*

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continued)

Показатели Index	Женщины Females	Мужчины Males
Шум, мкВ Noise, mkV	0,28±0,1	0,28±0,1
Наличие ППЖ, % Ventricular late potentials, %	67	80
TP	790,0±884,2	1036,9±983,3
VLF	243,7±143,8	370,9±300,2
LF	225,7±263,3	400,5±478,1
HF	320,6±564,5	265,4±398,2
LF/HF	1,6±1,9	2,9±2,5
%VLF	47,6±23,5	42,8±18,7
%LF	24,7±11,6	36,5±12,2*
%HF	27,6±18,7	20,6±13,4

В ряде исследований снижение параметров ВРС ассоциируется с увеличенной дисперсией QT и сопряжено с высоким риском развития нарушений ритма сердца [25, 26]. При этом наибольшей прогностической значимостью по коротким участкам ЭКГ обладают спектральные показатели ВРС, а по длинным – временные [27, 28]. Однако следует отметить, что до настоящего времени отсутствует единый подход к интерпретации изменений показателей ВРС при длительной интоксикации [1]. В ходе исследования не выявлено прямой связи между сниженными параметрами ВРС и длительностью дисперсии и интервала QT, что, очевидно, обусловлено отсутствием структурных нарушений со стороны сердца [29–31] у пациентов молодого возраста. Проведенное исследование выявило наличие более низкой суммарной мощности спектра (VLF и LF) у женщин по сравнению с мужчинами. При этом симпатовегетативный индекс был выше у мужчин. Следует отметить, что наблюдаемая у мужчин меньшая суммарная мощность спектра ВРС ассоциировалась и с более низкой активностью гуморально-метаболических и парасимпатических влияний при одновременном снижении сим-

патических, что свидетельствует о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности и неблагоприятном прогнозе [17].

Выводы:

1. Электрическое ремоделирование сердца у пациентов с алкогольной зависимостью характеризуется разнонаправленными изменениями фрагментированной активности миокарда и дисперсии QT: у мужчин преобладает замедление фрагментированной активности на фоне снижения суммарной мощности спектра ВРС за счёт более низких значений гуморально-метаболической и парасимпатической компоненты, у женщин преобладают нарушения процессов реполяризации, которые коррелируют с низкими значениями гуморально-метаболических и симпатических влияний на ритм сердца.

2. Выраженность нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков у мужчин ассоциирована с длительностью алкогольного эксцесса, предшествующего госпитализации.

3. Требуется дополнительные исследования, позволяющие повысить диагностическую значимость ЭКГ высокого разрешения и ВРС у алкогользависимых пациентов без структурных повреждений миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Горбунов В.В. Острое алкогольное поражение сердца: механизмы развития и принципы патогенетического лечения: дис. ... д-ра мед. наук. Чита; 2006. 255.
2. Гуревич М.А. Проблема некоронарогенных заболеваний миокарда в клинической практике. РМЖ. 1997; 6 (24): 56–64.
3. Paul E. Ronksley, Susan E. Brien, Barbara J. Turner, Kenneth J. Mukamal, William A. Ghali. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342: d671.
4. Harindra Jayasekara, Dallas R. English, Robin Room, Robert J. MacInnis. Alcohol consumption over time and risk of death: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2014; 179 (9): 1049–1059.
5. Anderson P., O'Donnell A., Kaner E. Managing Alcohol Use Disorder in Primary Health Care. *Current Psychiatry Reports*. 2017; 19 (11).
6. Poznyak V., Rekve D. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. 450.
7. Anderson P., Baumberg B. Alcohol in Europe: a public health perspective. A report for the European Commission. London: Institute of Alcohol Studies; 2006.
8. Hookana E., Junttila M.J., Puurunen V.P. Causes of nonischemic sudden cardiac death in the current era. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2011; 8: 1570–1575.
9. Аксельрод А.С., Сыркин А.Л. Алкогольиндуцированные нарушения сердечного ритма у пациентов с алкогольной зависимостью: варианты аритмий, механизмы их возникновения, особенности течения и антиаритмической терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11 (2): 124–131.
10. Darryl P. Leong. Are the cardiac effects of alcohol good, bad, or neither? *European Heart Journal*. 2019; 40 (9): 712–714.
11. Дзяк В.Н., Микунис Р.И., Скупник А.М. Алкогольная кардиомиопатия. Киев: Здоровье; 1980. 208.
12. Грудцын Г.В. Поражение сердца у больных хроническим алкоголизмом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1989. 23.
13. Скворцов Ю.И. Поражение сердца при алкоголизме. *Российский кардиологический журнал*. 2000; 5: 41–44.
14. Моисеев В.С. Алкогольная кардиомиопатия (возможность кофакторов ее развития, чувствительность к алкоголю и генетические аспекты). *Кардиология*. 2003; 10: 4–8.
15. Нужный В.П. Моделирование алкогольного поражения сердца: прогресс и противоречия. *Патологическая физиология*. 1991; 5: 58.
16. Морозов Ю.А. Оценка алкогольной интоксикации в зависимости от уровня активности этанолметаболизирующих ферментов головного мозга при смерти от ишемической болезни сердца. Судебно-медицинская экспертиза. 2001; 4: 14–19.
17. Попов В.В., Буланова Н.А., Князева М.Ю., Радзевич А.Э. Современные подходы к оценке электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Медицина*. 2006; 2: 11–14.
18. Рузов В.И., Гимаев Р.Х., Разин В.А. Электрическое ремоделирование сердца при артериальной гипертензии: патофизиологические и клинические аспекты. М.; 2013. 103.
19. Лиманкина И.Н. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. *Вестник аритмологии*. 2008; 52: 66–71.
20. Фадеев Г.Д., Виноградова С.В. Влияние алкоголя на развитие сердечно-сосудистой патологии. Роль генетических факторов. *Украинский терапевтический журнал*. 2006; 1: 93–98.
21. Кадуси Рауф, Легконогов А.В. Вариабельность ритма сердца и дисперсия интервала QT при сердечной недостаточности, сопровождающейся ремоделированием миокарда и желудочковыми аритмиями. *Украинский кардиологический журнал*. 2011; 5: 21–26.
22. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах. *Физиология человека*. 2002; 28: 130–143.
23. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы аритмологии*. 2009; 4: 21–32.

24. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043–1065.
25. *Dougherty C.M., Bwor R.W.* Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70 (4): 441–448.
26. *Farrell T.G., Bashir Y., Cripps T.* Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiography variables and signal-averaged electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18 (3): 687–697.
27. *Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А.* Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания. *Кардиология*. 1997; 2: 61–67.
28. *Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А.* Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания. *Кардиология*. 1997; 3: 74–81.
29. *Kim S.D., Bieniarz T., Esser K.A., Piano M.R.* Cardiac structure and function after short-term ethanol consumption in rats. *Alcohol*. 2003; 29 (1): 21–29.
30. *Скворцов Ю.И.* Поражение сердца при алкоголизме. *Российский кардиологический журнал*. 2000; 5: 41–44.
31. *Мусеев В.С., Сумароков А.В.* Болезни сердца: руководство для врачей. М.; 2001. 463.

Поступила в редакцию 13.05.2019; принята 15.10.2019.

Авторский коллектив

Белогубов Павел Васильевич – аспирант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432970, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: pavelbelogubov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8377-1569>.

Рузов Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432970, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: viruzov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-3504>.

Белогубова Ксения Николаевна – студентка, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432970, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Abramchukks@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2948-1907>.

Белянкин Михаил Владимирович – главный врач Ульяновской областной клинической наркологической больницы, ГУЗ «Ульяновская областная клиническая наркологическая больница». 432032, Россия, г. Ульяновск, ул. Полбина, 34; e-mail: belyankin.mikhail@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3822-0880>.

Хасан Халаф – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, функциональный диагност, ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Кузнецова, 26; e-mail: Hassan79@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2113-7343>.

Образец цитирования:

Белогубов П.В., Рузов В.И., Белогубова К.Н., Белянкин М.В., Халаф Х. Гендерная оценка электрического ремоделирования сердца у пациентов с алкогольной зависимостью. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019; 4: 33–43. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-33-43.

GENDER EVALUATION OF ELECTRICAL HEART REMODELING IN ALCOHOL-DEPENDENT PATIENTS

P.V. Belogubov¹, V.I. Ruzov¹, K.N. Belogubova¹, M.V. Belyankin², Kh. Khalaf³

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk Regional Clinical Drug Treatment Hospital, Ulyanovsk, Russia;

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

The goal of the paper is to study the gender characteristics of the electrophysiological parameters of the heart in young and middle-aged patients with alcohol dependence.

Materials and Methods. This study included 50 alcohol-dependent patients (mean age 38.5±6.3): among them 25 women (mean age 39.8±6.2) and 25 men (mean age 37.1±6.2). All the patients were treated in Ulyanovsk Regional Clinical Drug Treatment Hospital. All alcohol-dependent patients were diagnosed with abstinence syndrome after previous alcohol excess. The examination did not include patients over 50 years of age, patients with cardiovascular pathologies and cardiac arrhythmias.

Results. Gender differences between examined parameters of heart electrical remodeling were characterized by predominance of men with a longer latest alcohol excess ($p<0.05$) and a higher level of sympathetic activation effects ($p<0.05$). The study did not reveal a direct relationship between the dispersion of the QT interval and the incidence of late ventricular potentials in patients with abstinence symptoms, which may indicate a different genesis of electrophysiological disorders.

However, the authors revealed a direct relationship between the duration of the latest alcohol excess and the increase in the electric myocardium inhomogeneity ($p<0.05$), which indicates its influence on the repolarization processes. The prevalence of QRS complex fragmentation in men and its conjugation with electrical myocardial inhomogeneity (QT) show that men belong to a high risk group due to arrhythmogenic activity.

Conclusion. Electrical heart remodeling in alcohol-dependent patients is characterized by multidirectional changes in the fragmented myocardial activity and QT dispersion: in men there prevails a slowdown in fragmented activity on the background of a decrease in the total power of the heart rate variability spectrum due to lower values of the humoral-metabolic and parasympathetic components; in women there dominate repolarization processes, which correlate with low values of humoral-metabolic and sympathetic influences on the heart rhythm. The intensity of abnormalities in the processes of ventricular myocardial repolarization in men is associated with the duration of alcohol excess, prior to hospitalization.

Keywords: *electrophysiological heart parameters, heart rate variability, QT interval variance, late ventricular potentials.*

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

References

1. Gorbunov V.V. *Ostroe alkohol'noe porazhenie serdtsa: mekhanizmy razvitiya i printsipy patogeneticheskogo lecheniya* [Acute alcoholic heart damage: development mechanisms and principles of pathogenetic treatment]: dis. ... d-ra med. nauk. Chita; 2006. 255 (in Russian).
2. Gurevich M.A. Problema nekronarogennykh zabolovaniy miokarda v klinicheskoy praktike [Problem of non-coronarogenic myocardial diseases in clinical practice]. *RMZh*. 1997; 6 (24): 56–64 (in Russian).
3. Paul E. Ronksley, Susan E. Brien, Barbara J. Turner, Kenneth J. Mukamal, William A. Ghali. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342: d671.
4. Harindra Jayasekara, Dallas R. English, Robin Room, Robert J. MacInnis. Alcohol consumption over time and risk of death: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2014; 179 (9): 1049–1059.
5. Anderson P., O'Donnell A., Kaner E. Managing Alcohol Use Disorder in Primary Health Care. *Current Psychiatry Reports*. 2017; 19 (11).
6. Poznyak V., Rekke D. *Global status report on alcohol and health 2018*. Geneva: World Health Organization; 2018. 450.
7. Anderson P., Baumberg B. *Alcohol in Europe: a public health perspective. A report for the European Commission*. London: Institute of Alcohol Studies; 2006.
8. Hookana E., Junttila M.J., Puurunen V.P. Causes of nonischemic sudden cardiac death in the current era. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2011; 8: 1570–1575.

9. Aksel'rod A.S., Syrkin A.L. Alkogol'indutsirovannyye narusheniya serdechnogo ritma u patsientov s alkogol'noy zavisimost'yu: varianty aritmiy, mekhanizmy ikh vozniknoveniya, osobennosti techeniya i antiaritmicheskoy terapii [Alcohol-induced heart rhythm disturbances in alcohol-dependent patients: arrhythmia types, mechanisms of their occurrence, developmental and antiarrhythmic therapy characteristics]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 11 (2): 124–131 (in Russian).
10. Darryl P. Leong. Are the cardiac effects of alcohol good, bad, or neither? *European Heart Journal*. 2019; 40 (9): 712–714.
11. Dzyak V.N., Mikunis R.I., Skupnik A.M. *Alkogol'naya kardiomiopatiya* [Alcoholic cardiomyopathy]. Kiev: Zdorov'e; 1980. 208 (in Russian).
12. Grudtsyn G.V. *Porazhenie serdtsa u bol'nykh khronicheskim alkogolizmom* [Heart damage in patients with chronic alcoholism]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 1989. 23 (in Russian).
13. Skvortsov Yu.I. Porazhenie serdtsa pri alkogolizme [Heart diseases in alcohol-dependent patients]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2000; 5: 41–44 (in Russian).
14. Moiseev B.C. Alkogol'naya kardiomiopatiya (vozmozhnost' kofaktorov ee razvitiya, chuvstvitel'nost' k alkogolyu i geneticheskie aspekty) [Alcoholic cardiomyopathy (developmental cofactors, alcohol sensitivity and genetic aspects)]. *Kardiologiya*. 2003; 10: 4–8 (in Russian).
15. Nuzhnyy V.P. Modelirovanie alkogol'nogo porazheniya serdtsa: progress i protivorechiya [Alcoholic heart damage modeling: Progress and contradictions]. *Patologicheskaya fiziologiya*. 1991; 5: 58 (in Russian).
16. Morozov Yu.A. Otsenka alkogol'noy intoksikatsii v zavisimosti ot urovnya aktivnosti etanolmetaboliziruyushchikh fermentov golovnogogo mozga pri smerti ot ishemicheskoy bolezni serdtsa [Assessment of alcohol intoxication depending on the level of ethanol-metabolizing brain enzyme activity in death from coronary heart disease]. *Sudebno-meditinskaya ekspertiza*. 2001; 4: 14–19 (in Russian).
17. Popov V.V., Bulanova N.A., Knyazeva M.Yu., Radzevich A.E. Sovremennyye podkhody k otsenke elektricheskoy nestabil'nosti miokarda u bol'nykh ishemicheskoy bolezni serdtsa [Modern approaches to myocardium electrical instability assessment in patients with coronary heart disease]. *Meditsina*. 2006; 2: 11–14 (in Russian).
18. Ruzov V.I., Gimaev R.Kh., Razin V.A. *Elektricheskoe remodelirovanie serdtsa pri arterial'noy gipertenzii: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty* [Electrical heart remodeling in arterial hypertension: pathophysiological and clinical aspects]. Moscow; 2013. 103 (in Russian).
19. Limankina I.N. Sindrom udlinennogo intervala QT i problemy bezopasnosti psikhofarmakoterapii [Long QT interval syndrome and psychopharmacotherapy safety problems]. *Vestnik aritmologii*. 2008; 52: 66–71 (in Russian).
20. Fadeenko G.D., Vinogradova S.V. Vliyanie alkogolya na razvitie serdechno-sosudistoy patologii. Rol' geneticheskikh faktorov [Alcohol impact on cardiovascular disease development]. *Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2006; 1: 93–98 (in Russian).
21. Kadusi Rauf, Legkonogov A.V. Variabel'nost' ritma serdtsa i dispersiya intervala QT pri serdechnoy nedostatochnosti, soprovozhdayushchey remodelirovaniem miokarda i zheludochkovymi aritmiyami [Heart rate variability and dispersion of the QT interval in heart failure, accompanied by myocardial remodeling and ventricular arrhythmias]. *Ukrainskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2011; 5: 21–26 (in Russian).
22. Kotel'nikov S.A., Nozdrachev A.D., Odinak M.M. Variabel'nost' ritma serdtsa: predstavleniya o mekhanizmakh [Heart rate variability: Mechanisms]. *Fiziologiya cheloveka*. 2002; 28: 130–143 (in Russian).
23. Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Volkovskaya I.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma: metody izmereniya, interpretatsiya, klinicheskoe ispol'zovanie [Heart rate variability: measurement techniques, interpretation, clinical usage]. *Annaly aritmologii*. 2009; 4: 21–32 (in Russian).
24. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043–1065.
25. Dougherty C.M., Bwor R.W. Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest. *Am. J. Cardiol*. 1992; 70 (4): 441–448.
26. Farrell T.G., Bashir Y., Cripps T. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiography variables and signal-averaged electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1991; 18 (3): 687–697.

27. Yavelov I.S., Gratsianskiy H.A., Zuykov Yu.A. Variabel'nost' ritma serdtsa pri ostrykh koronarnykh sindromakh: znachenie dlya otsenki prognoza zabolevaniya [Heart rate variability in acute coronary syndromes: implications for disease prognosis assessment]. *Kardiologiya*. 1997; 2: 61–67 (in Russian).
28. Yavelov I.S., Gratsianskiy H.A., Zuykov Yu.A. Variabel'nost' ritma serdtsa pri ostrykh koronarnykh sindromakh: znachenie dlya otsenki prognoza zabolevaniya [Heart rate variability in acute coronary syndromes: implications for disease prognosis assessment]. *Kardiologiya*. 1997; 3: 74–81 (in Russian).
29. Kim S.D., Bieniarz T., Esser K.A., Piano M.R. Cardiac structure and function after short-term ethanol consumption in rats. *Alcohol*. 2003; 29 (1): 21–29.
30. Skvortsov Yu.I. Porazhenie serdtsa pri alkogolizme [Heart diseases in alcohol-dependent patients]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2000; 5: 41–44 (in Russian).
31. Moiseev B.C., Sumarokov A.B. *Bolezni serdtsa: rukovodstvo dlya vrachey* [Heart diseases: Physicians Manual]. Moscow; 2001. 463 (in Russian).

Received 13 May 2019; Accepted 15 October 2019.

Information about the authors

Belogubov Pavel Vasil'evich, Post-Graduate Student, Chair of Intermediate Level Therapy, Ulyanovsk State University. 432970, Ulyanovsk State University, L. Tolstoy St., 42; e-mail: pavelbelogubov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8377-1569>.

Ruzov Viktor Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Intermediate Level Therapy, Ulyanovsk State University. 432970, Ulyanovsk State University, L. Tolstoy St., 42; e-mail: viruzov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-3504>.

Belogubova Kseniya Nikolaevna, Student, Ulyanovsk State University. 432970, Ulyanovsk State University, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Abramchukks@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2948-1907>.

Belyankin Mikhail Vladimirovich, Chief Doctor, Ulyanovsk Regional Clinical Drug Treatment Hospital. 432032, Russia, Ulyanovsk, Polbin St., 34; e-mail: belyankin.mikhail@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3822-0880>.

Khasan Khalaf, Candidate of Sciences (Medicine), Cardiologist, Functional Physician, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans. 432017, Russia, Ulyanovsk, Kuznetsov St., 26; e-mail: Has-san79@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2113-7343>.

For citation

Belogubov P.V., Ruzov V.I., Belogubova K.N., Belyankin M.V., Khalaf Kh. Gendernaya otsenka elektricheskogo remodelirovaniya serdtsa u patsientov s alkogol'noy zavisimost'yu [Gender Evaluation of Electrical Remodeling of the Heart in Alcohol-Dependent Patients]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 33–43. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-33-43.

УДК 618.14-007.61:612.123
DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-44-49

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН

А.О. Атыканов¹, Г.У. Асымбекова¹, А.А. Масыбаева²

¹ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет, г. Бишкек,
Кыргызская Республика;

²Кыргызский научный центр репродукции человека, г. Бишкек, Кыргызская Республика

В работе представлены количественные показатели содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в плазме крови у женщин с различными гистологическими формами гиперпластического процесса эндометрия (ГПЭ).

Цель исследования. Оценить состояние процессов ПОЛ и системы АОЗ при развитии различных форм ГПЭ у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 137 женщин репродуктивного возраста: 112 женщин с гиперплазией эндометрия (ГЭ) и 25 женщин с синехиями полости матки без ГЭ.

Выводы. При прогрессировании ГЭ от простой неатипичной до аденокарциномы происходит нарастание интенсивности липоперекисления и угнетения системы АОЗ.

Ключевые слова: женщины, гиперпластические процессы эндометрия, гиперплазия эндометрия, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты.

Введение. Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются наиболее часто встречающейся гинекологической патологией у женщин репродуктивного возраста и основной причиной маточных кровотечений. В структуре гинекологической заболеваемости гиперплазия эндометрия (ГЭ) составляет 15–40 %, а при сочетании с миомой матки – 70 %. Несмотря на достигнутые успехи в изучении данной патологии, многие вопросы, касающиеся механизмов ее развития, остаются открытыми, что в свою очередь затрудняет разработку патогенетически обоснованных методов лечения женщин [1–3]. Проблему ГЭ усугубляет возможность ее трансформации в злокачественный пролиферативный процесс тела матки – рак эндометрия [4–6].

Развитие разнообразных форм органной патологии, в т.ч. при ГПЭ, во многом связано с эндогенной интоксикацией и воспалением, а именно с избыточной концентрацией в тканях и биологических жидкостях организма эндотоксинов, к которым относятся активированные ферменты, средномолекулярные вещества

различной природы, перекисные продукты, бактериальные токсины [7]. Накопление эндотоксинов в организме взаимосвязано с дисбалансом процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системой антиоксидантной защиты (АОЗ), изменением регуляторных механизмов иммунного ответа. Деструктивные воспалительные процессы приводят, с одной стороны, к накоплению в крови и тканях продуктов ПОЛ, а с другой – к повреждению биомембран клеток различных тканей организма. Система АОЗ способна ограничивать свободнорадикальное окисление. Патологические изменения в организме человека не происходят в том случае, если системы ПОЛ и АОЗ уравновешены сложными механизмами регуляции. При поломке системы регуляции липоперекисления происходит развитие процесса, получившего название «окислительный стресс» [8–9]. При этом роль окислительного стресса в нарушении процессов пролиферации, апоптоза, развитии ГПЭ остается не до конца изученной.

Цель исследования. Оценить состояние процессов ПОЛ и системы АОЗ при развитии

различных форм ГПЭ у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследованию подверглись 137 женщин репродуктивного возраста, из которых 25 чел. с гистероскопическим диагнозом «синехии полости матки без ГЭ» (контрольная группа) и 112 чел. с ГПЭ (клиническая группа), в т.ч. 41 женщина с простой неатипичной ГЭ, 30 женщин со сложной неатипичной ГЭ, 28 женщин с простой атипичной ГЭ, 8 женщин со сложной атипичной ГЭ, 5 женщин с аденокарциномой.

Содержание продуктов ПОЛ в биоптате полости матки, активность каталазы, концентрация среднемолекулярных пептидов (СМП) в плазме крови определялись спектрофотометрическим методом [10–12].

Данные обрабатывались методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического ана-

лиза (Statistika for Windows v. 6.0). Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) методов исследования определялись с помощью специализированной методики Р. Флетчера [13].

Результаты. Анализ интенсивности процессов ПОЛ в соскобе ткани эндометрия (табл. 1) показал, что в процессе пролиферации от простой ГЭ до аденокарциномы происходит нарастание интенсивности липопероокисления, проявляющееся в увеличении концентрации гидроперекиси липидов (ГПЛ) с $2,609 \pm 0,421$ ($p < 0,01$) до $4,800 \pm 0,711$ ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе его значение составляет $1,677 \pm 0,193$. Аналогичная тенденция наблюдается и с диенкетонами (ДК), т.е. нарастание их концентрации с $1,285 \pm 0,171$ ($p < 0,01$) при простой неатипичной ГЭ до $2,361 \pm 0,300$ ($p < 0,001$) при аденокарциноме. При остальных формах ГЭ значения ГПЛ и ДК также достоверно выше контрольных.

Таблица 1
Table 1

Показатели продуктов ПОЛ в биоптате полости матки, активности каталазы и концентрации СМП в сыворотке крови у обследованных женщин ($M \pm m$)

Indicators of lipid peroxidation products in the bioptic material of the uterine cavity, in catalase activity and in peptide concentration of serum medium molecular in women under medical checkup ($M \pm m$)

Группы	ГПЛ, ед. оп. пл./мл Lipid hydroperoxide, nM/mg	ДК, ед. оп. пл./мл Dienketon con- centration, nM/mg	Каталаза, мкат/л Catalase, μkat/L	СМП, ед. Medium-weight molecular peptides, u
Контрольная Control	$1,677 \pm 0,193$	$0,848 \pm 0,144$	$20,14 \pm 1,12$	$0,229 \pm 0,031$
Простая неатипичная ГЭ Simple Nonatypical EH	$2,609 \pm 0,421$ $p < 0,01$	$1,285 \pm 0,171$ $p < 0,01$	$18,900 \pm 1,027$ $p > 0,05$	$0,230 \pm 0,029$ $p > 0,05$
Сложная неатипичная ГЭ Complex Nonatypical EH	$2,800 \pm 0,617$ $p < 0,01$	$1,425 \pm 0,211$ $p < 0,01$	$16,20 \pm 1,14$ $p > 0,05$	$0,234 \pm 0,230$ $p > 0,05$
Простая атипичная ГЭ Simple Atypical EH	$3,150 \pm 0,654$ $p < 0,01$	$1,494 \pm 0,230$ $p < 0,01$	$16,60 \pm 1,25$ $p > 0,05$	$0,326 \pm 0,034$ $p < 0,05$
Сложная атипичная ГЭ Complex Atypical EH	$4,320 \pm 0,687$ $p < 0,001$	$1,825 \pm 0,265$ $p < 0,001$	$11,2 \pm 2,1$ $p < 0,001$	$0,342 \pm 0,039$ $p < 0,01$
Аденокарцинома эндометрия Endometrial Adenocarcinoma	$4,800 \pm 0,711$ $p < 0,001$	$2,361 \pm 0,300$ $p < 0,001$	$9,5 \pm 1,7$ $p < 0,001$	$0,346 \pm 0,041$ $p < 0,01$

Примечание. p – показатель достоверности отличий показателей от соответствующих показателей в контрольной группе.

Note. p – reliability coefficient indicating differences in the control group.

Повышение интенсивности липопероокисления привело к изменению активности системы АОЗ. Так, при простой неатипичной и сложной неатипичной ГЭ изменения активности каталазы и концентрации СМП в сыворотке крови не достигают достоверных значений ($p > 0,05$) относительно контрольных показателей. В группе с простой атипичной ГЭ показатель активности каталазы остается без достоверных изменений ($p > 0,05$), а концентрация СМП в крови достоверно повышается ($p < 0,05$). При этом в группе женщин со сложной атипичной ГЭ и аденокарциномой активность каталазы снижается ($p < 0,001$), а СМП увеличивается ($p < 0,01$) в сравнении с показателями группы контроля.

Процессы ПОЛ и системы АОЗ не являются специфическими для какого-либо патологического процесса, но роль и динамика изменений будут зависеть от формы, стадии и тяжести соответствующего патологического процесса, в т.ч. ГПЭ, что отразится на таких статистических показателях, как чувствительность (Se) и специфичность (Sp). В нашем исследовании Se и Sp ГПЛ составили 71 и 63 % соответственно, ДК – 77 и 69 %, каталазы – 59 и 49 %, СМП – 54 и 59 %.

Обсуждение. Анализ показателей процессов ПОЛ и системы АОЗ у женщин с ГПЭ свидетельствует о том, что чем более выраженным является пролиферативный процесс, тем интенсивнее протекает процесс липопероокисления, при этом при атипичных формах ГЭ наблюдается снижение активности ферментной АОЗ. Следовательно, при неатипичных формах ГЭ ферментная АОЗ ограничивает дальнейшее увеличение свободнорадикального перекисного окисления. Как известно, каталаза является одним из основных ферментов антиоксидантной системы в организме, ее роль заключается в предотвращении накопления перекиси водорода, которая образуется при дисмутации супероксидного аниона, а также при аэробном окислении восстановлен-

ных флавопротеидов и может сохранять свою активность при минимальной энергии активации. Увеличение концентрации в плазме крови СМП показывает, что процессы пероксидации липидов идут по аскорбатзависимому пути, который весьма чувствителен даже к незначительным изменениям в концентрации ингибиторов и активаторов и, соответственно, является более лабильным в регуляторном отношении, так как в слабой степени влияет на интенсивность НАДФН-зависимого ПОЛ, тесно связанного с ферментативными системами прочно удерживаемого на стационарном уровне микросомального окисления.

С большой вероятностью можно констатировать, что увеличение продуктов ПОЛ в биоптате полости матки у женщин с ГЭ связано с увеличением количества активно метаболизирующих тканей, для которых характерен более высокий уровень свободнорадикальных окислительных процессов. Длительная и высокая активация ПОЛ при ГПЭ может привести к повреждению мембранных структур клеток эндометрия, угнетению энергетических процессов, инактивации важных ферментов клетки – РНК-азы, сукцинатдегидрогеназы, ацетилхолинэстеразы и др.

Выводы:

1. Интенсивность процессов ПОЛ в ткани эндометрия при ГПЭ у женщин имеет однонаправленный характер в процессе пролиферации от простой ГЭ до аденокарциномы с нарастанием активности липопероокисления и угнетения системы АОЗ при выраженных формах пролиферации эндометрия.

2. Изучение процессов ПОЛ и системы АОЗ может явиться важным этапом в рассмотрении этиопатогенетических аспектов и симптомокомплекса ГПЭ у женщин репродуктивного возраста. При этом показатели процессов ПОЛ и системы АОЗ могут быть дополнительными диагностическими критериями метаболических расстройств и иметь прогностическую значимость.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Адамян Л.В.*, ред. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России; 2015. 92.
2. *Чернуха Г.Е., Асапунова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р.* Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 129–134.
3. *Sirimusika N., Peeyanajarassn K., Suphasynth Y., Wootipoom V., Kanjanapradit K., Beater A.* Management and clinical outcomes of endometrial hyperplasia during a 13-year period in Songklanagarind Hospital. J. Med. Assoc. Thai. 2014; 97 (3): 260–266.
4. *Chandia V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwived A., Rai R.* Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J. Gynecol. Oncol. 2016; 27 (1): e8. DOI: org/10.3802/jgo.2016.27.e8.
5. *Kadirogullar R., Atalay C.R., Ozdemir O., Sori E.M.* Prevalence of co-existing-endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia. J. Clin. Diagn. Reg. 2015; 9 (10): 10–14.
6. *Kuman R.J., Carcangiu M.L., Hemington C.S.*, eds. WHO Classification of tumors of the female reproductive organs. 4th ed. World Health organization; 2014: 316.
7. *Ветров В.В.* Синдром эндогенной интоксикации в акушерско-гинекологической практике. Эффективная терапия. 2001; 1 (7): 5–9.
8. *Lushchak V.I.* Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. Chemico-Biological interactions. 2014; 224: 164–175. DOI: org/10.1016/j.cbi.2014.10.016.
9. *Kolesnikova L.I., Semyonova N.N., Grebenkina L.A., Darenskaya M.A., Suturina L.V., Gnusina S.V.* Integral indicator of oxidative stress in human blood. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2014; 157 (6): 715–717. DOI: 10.1007/S10517-014-26-49-7.
10. *Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983; 3: 33–36.
11. *Королюк М.А., Иванов Л.И., Майорова И.Г.* Метод определения каталазы. Лабораторное дело. 1988; 3: 16–18.
12. *Габриэлян Н.И., Липатова В.И.* Опыт использования средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. Лабораторное дело. 1984; 3: 138–140.
13. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера; 1998: 52–56.

Поступила в редакцию 16.06.2019; принята 16.10.2019.

Авторский коллектив

Атыканов Арыстанбек Орозалиевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник научно-аналитического отдела Международной высшей школы медицины. 720054, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Интергельпо, 1ф; e-mail: A.Atykanov@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4223-2865>.

Асымбекова Гульнара Уметовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина, руководитель клиники «Клиника профессора Асымбековой». 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44; e-mail: asymbekova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2069>.

Масыбаева Альбина Актанбековна – научный сотрудник Кыргызского научного центра репродукции человека. 720028, Кыргызская Республика, г. Бишкек, 7 микрорайон, 14/1; e-mail: dr.albisha@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1233-3713>.

Образец цитирования

Атыканов А.О., Асымбекова Г.У., Масыбаева А.А. Оценка состояния процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 44–49. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-44-49.

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES

A.O. Atykanov¹, G.U. Asymbekova¹, A.A. Masybaeva²

¹Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan;

²Kyrgyz Scientific Center for Human Reproduction, Bishkek, Kyrgyzstan

The paper presents quantitative indicators of lipid peroxidation (LP) products and antioxidant support network (ASN) in blood plasma in women with various histological forms of endometrial hyperplastic processes (EHPs).

The goal of the paper is to assess the state of LP processes and ASN in women of reproductive age with various forms of EHPs.

Materials and Methods. The trial enrolled 137 women of reproductive age: 112 women with endometrial hyperplasia (EH) and 25 women with uterine cavity synechia without EH.

Conclusion. In case if EH progresses from a simple atypical form to adenocarcinoma, an increase in lipid peroxidation intensity and ASN inhibition is observed.

Keywords: women, endometrial hyperplastic processes, endometrial hyperplasia, lipid peroxidation, anti-oxidant support network.

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

References

1. Adamyan L.V., ed. *Sochetannye dobrokachestvennyye opukholi i giperplasticheskie protsessy matki (mioma, adenomioz, giperplaziya endometriya). Proekt klinicheskikh rekomendatsiy po vedeniyu bol'nykh* [Concomitant benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (myoma, adenomyosis, endometrial hyperplasia). Draft clinical guidelines for patient management]. Moscow: Nauchnyy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova Minzdrava Rossii; 2015. 92 (in Russian).
2. Chernukha G.E., Asapurova A.V., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. Struktura patologii endometriya v razlichnye vozrastnye periody [The structure of endometrium pathology in different age groups]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 8: 129–134 (in Russian).
3. Sirimusika N., Peeyanajarassn K., Suphasynth Y., Wootipoom V., Kanjanapradit K., Beater A. Management and clinical outcomes of endometrial hyperplasia during a 13-year period in Songklanagarind Hospital. *J. Med. Assoc. Thai*. 2014; 97 (3): 260–266.
4. Chandia V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwived A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J. Gynecol. Oncol*. 2016; 27 (1): e8. DOI: org/10.3802/jgo.2016.27.e8.
5. Kadirogullar R., Atalay C.R., Ozdemir O., Sori E.M. Prevalence of co-existing-endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia. *J. Clin. Diagn. Reg*. 2015; 9 (10): 10–14.
6. Kuman R.J., Carcangiu M.L., Hemington C.S., eds. *WHO Classification of tumors of the female reproductive organs*. 4th ed. World Health organization; 2014: 316.
7. Vetrov V.V. Sindrom endogennoy intoksikatsii v akushersko-ginekologicheskoy praktike [Endogenous intoxication syndrome in obstetrics and gynecology]. *Efferentnaya terapiya*. 2001; 1 (7): 5–9 (in Russian).
8. Lushchak V.I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological interactions*. 2014; 224: 164–175. DOI: org/10.1016/j.cbi.2014.10.016.
9. Kolesnikova L.I., Semyonova N.N., Grebenkina L.A., Darenskaya M.A., Suturina L.V., Gnusina S.V. Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 157 (6): 715–717. DOI: 10.1007/S10517-014-26-49-7.
10. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержaniya gidroperekisey lipidov v plazme krovi [Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma]. *Laboratornoe delo*. 1983; 3: 33–36 (in Russian).
11. Korolyuk M.A., Ivanov L.I., Mayorova I.G. Metod opredeleniya katalazy [Method for catalase estimation]. *Laboratornoe delo*. 1988; 3: 16–18 (in Russian).

12. Gabrielyan N.I., Lipatova V.I. Opyt ispol'zovaniya srednikh molekul v krovi dlya diagnostiki nefrologicheskikh zabolevaniy u detey [Usage of medium molecules in the blood for diagnosis of nephrological diseases in children]. *Laboratornoe delo*. 1984; 3: 138–140 (in Russian).
13. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya: Osnovy dokazatel'noy meditsiny* [Clinical epidemiology: The Essentials]. Moscow: Media Sfera; 1998: 52–56 (in Russian).

Received 16 June 2019; Accepted 16 October 2019.

Information about the authors

Atykanov Arystanbek Orozalievich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Research and Analytics Department, International School of Medicine. 720054, Kyrgyzstan, Bishekek, Intergel'po St., 1f; e-mail: A.Atykanov@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4223-2865>.

Asymbekova Gul'nara Umetovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Eltsin, Head of the Clinic of Professor Asymbekova. 720000, Kyrgyzstan, Bishekek, Kievskaya St., 44; e-mail: asymbekova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2069>.

Masybaeva Al'bina Aktanbekovna, Researcher, Kyrgyz Research Center for Human Reproduction. 720028, Kyrgyzstan, Bishekek, 7 mikrorayon, 14/1; e-mail: dr.albisha@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1233-3713>.

For citation

Atykanov A.O., Asymbekova G.U., Masybaeva A.A. Otsenka sostoyaniya protsessov perekisnogo okisleniya lipidov i sistemy antioksidantnoy zashchity u zhenshchin s giperplasticheskimi protsessami endometriya [Lipid peroxidation and antioxidant protection system in women with endometrial hyperplastic processes]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 44–49. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-44-49.

УДК 616-006.66:616-08-039.34

DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-50-62

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

С.О. Генинг¹, Т.В. Абакумова¹, И.И. Антонеева¹, Д.У. Гафурбаева²,
Р.Р. Мифтахова², Д.Р. Долгова¹, А.Б. Песков¹

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

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия

Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) представляют собой основу гематогенного метастазирования. В 2003 г. было продемонстрировано их существование в крови больных раком яичников (РЯ). Известно, что воспаление играет важную роль в прогрессировании опухолей. В крови ЦОК встречаются с большим количеством компонентов, в т.ч. с цитокинами, которые способны модулировать метастатический потенциал опухолевой клетки.

Целью данного исследования была оценка цитокинового статуса сыворотки крови больных раком яичников с различным уровнем циркулирующих опухолевых клеток.

Материалы и методы. Объектом исследования явились первичные больные с верифицированным (гистологически либо цитологически) раком яичников II–IV степеней по FIGO (n=24) до лечения. В крови пациенток определяли число циркулирующих опухолевых клеток методом проточной цитофлюориметрии и уровни IL-6, IL-17A, IL-1 β , TGF- α , IL-4, VEGF, TNF- α , HGF, IL-18, IL-10, IL-8. Обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica Windows.

Результаты. Было установлено, что уровень цитокинов TNF- α , HGF, IL-10, IL-18 в сыворотке крови больных РЯ статистически значимо повышался, а уровень IL-8 снижался с увеличением количества ЦОК.

Выводы. Полученные результаты позволяют предполагать корреляцию уровня ЦОК с сывороточным уровнем цитокинов TNF- α , HGF, IL-10, IL-18, IL-8 у больных распространенным РЯ. При этом резкое и значимое возрастание уровня TNF- α при увеличении числа ЦОК может свидетельствовать о смене фенотипов TNF-продуцирующих клеток при РЯ.

Ключевые слова: рак яичников, цитокины, циркулирующие опухолевые клетки.

Введение. Присутствие опухолевых клеток в крови онкологических больных впервые было открыто в 1869 г., но большой интерес к этой проблеме возник лишь в последние два десятилетия, что связано с развитием методик, позволяющих количественно и качественно оценить такие клетки. В 2003 г. P.L. Judson с соавт. продемонстрировали существование циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) у больных эпителиальным раком яичников (РЯ) [1]. В зависимости от метода детекции количество ЦОК-положительных пациенток с РЯ в исследованиях варьируется от 18 до 88 % от общего числа [2]. ЦОК представляют собой промежуточную ступень гематогенного метастазирования. Они могут проникать в кровеносное русло активно, расщепляя межклеточный матрикс при помощи матриксных металлопротеи-

наз (ММП), либо пассивно за счет непрочности межклеточных контактов в опухоли [3]. В кровеносном русле ЦОК находятся в виде единичных клеток и в виде кластеров [4]. Большинство клеток погибает внутри сосудов под воздействием физических факторов, оксидативного стресса, аноксии, из-за недостатка факторов роста и цитокинов. Выжившие клетки, достигшие паренхимы органа-мишени, могут персистировать в нем в состоянии покоя или «спячки», не пролиферируя. Продолжительность «спячки» определяется внутриклеточными факторами и свойствами микроокружения. Лишь небольшая часть ЦОК дает начало метастатическому очагу [5]. ЦОК гетерогенны: они могут иметь эпителиальный, мезенхимальный или промежуточный фенотип; могут иметь свойства стволовых клеток опухоли. Предпола-

гается, что именно стволовые ЦОК являются основой для развития метастазов [6]. ЦОК не только предшествуют отдаленным метастазам, но также имеют свойство возвращаться в первичный очаг (самообсеменение опухоли) и давать начало более агрессивному клону [7]; кроме того, они могут взаимодействовать с клетками крови (нейтрофилами, моноцитами, тромбоцитами), что в одних случаях приводит к уничтожению ЦОК, а в других – способствует метастазированию. Приобретение мезенхимального фенотипа в ходе эпителиально-мезенхимального перехода благоприятствует активной интраваскулярной миграции раковой клетки, а мезенхимально-эпителиальный переход – выходу из состояния «спячки» и началу пролиферации [8]. Кроме того, эпителиальный фенотип, в частности экспрессия E-кадгерина, облегчает формирование кластеров опухолевых клеток. В составе кластеров, вероятно, более мезенхимальные клетки тянут за собой более эпителиальные (коллективная миграция) [9]. Феномен эпителиальной пластичности (существование промежуточных фенотипов опухолевых клеток) описан при различных локализациях опухолей, в т.ч. при РЯ [10], при этом, по-видимому, наиболее агрессивными являются именно промежуточные клетки: показано, что им присущи свойства стволовых клеток опухоли [11] и высокая устойчивость к апоптозу [12].

В крови ЦОК встречаются с большим количеством компонентов, в т.ч. с цитокинами. Известно, что воспаление играет важную роль в прогрессии опухолей [13]. Цитокины способны активировать онкогены, подавлять гены-супрессоры, менять уровни транскрипции сигнальных белков, в т.ч. в условиях воздействия химиопрепаратов [14].

Цель исследования. Оценка цитокинового статуса сыворотки крови больных раком яичников с различным уровнем циркулирующих опухолевых клеток.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись первичные больные с верифицированным (гистологически либо цитологически) раком яичников II–IV степеней по FIGO в возрасте от 36 до 78 лет (средний возраст – $63,50 \pm 10,63$ года), поступавшие в стационар гинекологического отделения ГУЗ «Ульяновский областной клинический онко-

логический диспансер» в 2018–2019 гг. ($n=24$). Перед поступлением все больные проходили обследование для оценки степени распространенности опухоли (осмотр гинеколога, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, МРТ органов малого таза и определение маркера СА-125).

Забор крови осуществлялся после подписания информированного согласия и до начала специального лечения. Исследование проводилось согласно требованиям комиссии по этике ИМЭиФК ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол № 3 от 15.03.2015). Образцы крови пациенток анализировались на предмет наличия циркулирующих опухолевых клеток. При этом из 7,5 мл стабилизированной цитратом натрия крови выделялась моноклеарная фракция клеток методом центрифугирования на градиенте фикола (плотность $1,077 \text{ см}^3$). Выделенные клетки красились с помощью флуоресцентно меченных антител к цитokerатинам (CK-pan), общелейкоцитарному антигену CD45 и молекуле адгезии эпителиальных клеток (EpcAM). Анализ проводился на проточном цитометре Cytoflex S (BECKMAN COULTER, USA). За циркулирующие опухолевые клетки была принята популяция CD45-/Epcam+/CK+ клеток. Цитокиновый профиль сыворотки крови: уровни IL-6, IL-17A, IL-1 β , TGF α , IL-4, VEGF, TNF- α , HGF, IL-18, IL-10, IL-8 – оценивался при помощи мультиплексного магнитного набора для оценки циркулирующих опухолевых биомаркеров MILLIPLEX HCCBP1MAG-58K (Merck KGaA, Germany). Связь между клиническими и молекулярными параметрами анализировалась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и One-way ANOVA. Статистически значимыми считались значения при $p \leq 0,05$.

Результаты. Нами было установлено, что уровень ряда цитокинов в сыворотке крови больных РЯ: TNF- α , HGF, IL-10, IL-18 и IL-8 – статистически значимо изменялся в соответствии с количеством ЦОК. Так, концентрация TNF- α возрастала с увеличением числа ЦОК от 6,69 до 15,14 нг/мл. Содержание фактора роста гепатоцитов (HGF) возрастало с 383,19 до 555,61 нг/мл (рис. 1).

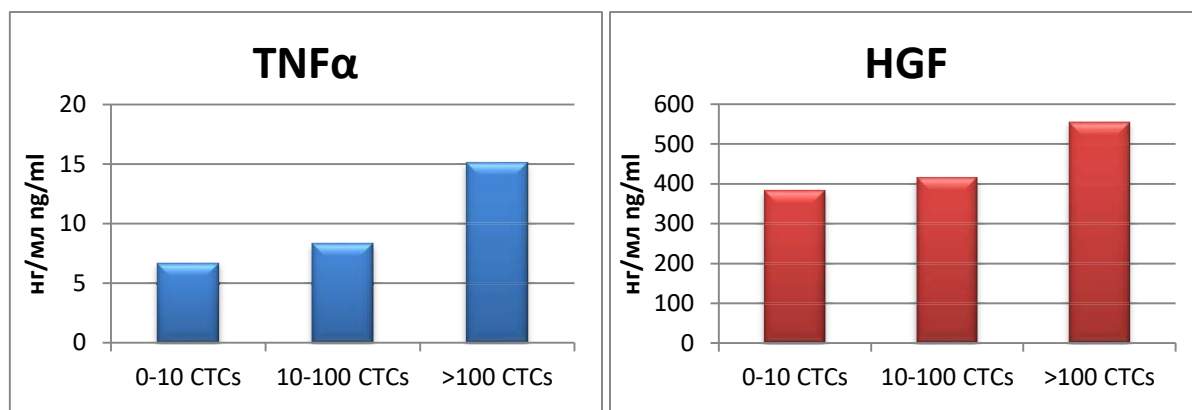


Рис. 1. Уровни TNF-α и HGF в сыворотке крови больных РЯ с различным количеством ЦОК

Fig. 1. TNF-α and HGF levels in the blood serum from OC patients with dissimilar number of CTCs

Уровень IL-18 возрастал с 168,47 до 304,52 нг/мл, IL-10 – с 12,43 до 231,43 нг/мл (рис. 2).

Содержание IL-8, напротив, снижалось с 77,09 до 28,93 нг/мл (рис. 3).

Уровни цитокинов IL-6, IL-17A, IL-1β, TGFα, IL-4, VEGF и лептина статистически значимо не коррелировали с числом ЦОК (табл. 1).

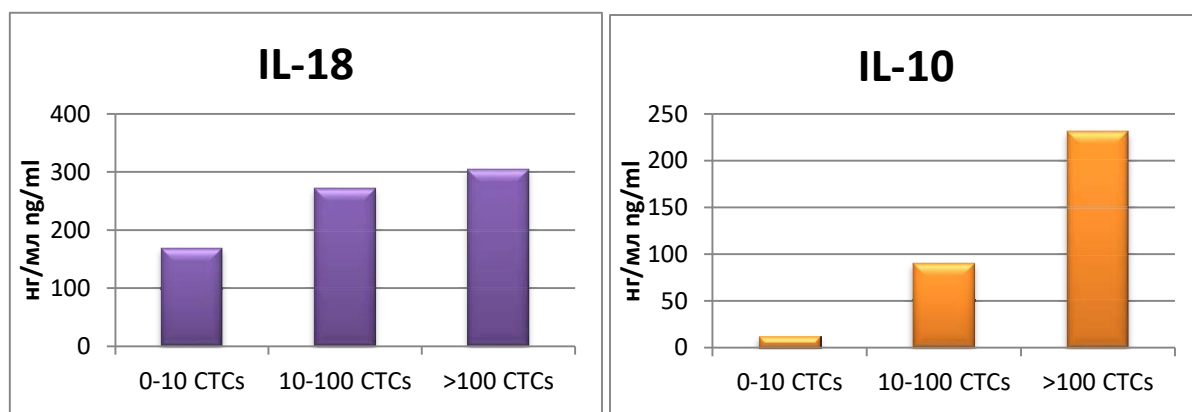


Рис. 2. Уровни IL-18 и IL-10 в сыворотке крови больных РЯ с различным количеством ЦОК

Fig. 2. IL-18 and IL-10 levels in the blood serum from OC patients with dissimilar number of CTCs

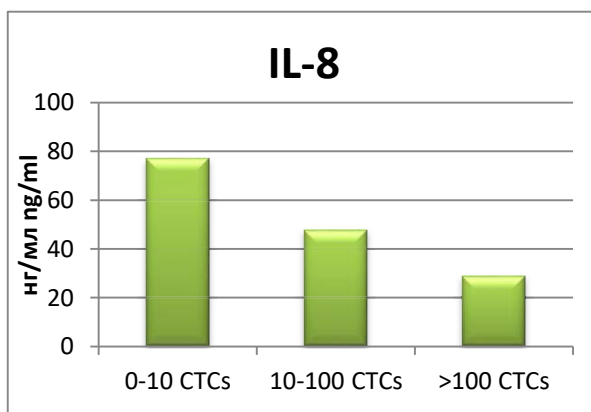


Рис. 3. Уровни IL-8 в сыворотке крови больных РЯ с различным количеством ЦОК

Fig. 3. IL-8 level in the blood serum from OC patients with dissimilar number of CTCs

Таблица 1
Table 1Уровни цитокинов в периферической крови больных РЯ с различным количеством ЦОК
Cytokine levels in the peripheral blood from OC patients with dissimilar number of CTCs

Группа Group	IL-6, нг/мл IL-6, ng/ml	IL-17A, нг/мл IL-17A, ng/ml	IL-1β, нг/мл IL-1β, ng/ml	TGFα, нг/мл TGFα, ng/ml	IL-4, нг/м IL-4, ng/ml	VEGF, нг/мл VEGF, ng/ml	Лептин, нг/мл Leptin, ng/ml
0–10 ЦОК, n=11 0–10 CTCs, n=11	7,18 (2,92– 10,38)	39,61 (29,6– 75,6)	5,00 (3,84– 9,81)	25,29 (9,54– 51,39)	3,09 (1,48– 9,40)	432,4 (146,0– 924,6)	3878,2 (2387,7– 192928,8)
10–100 ЦОК, n=5 10–100 CNCs, n=5	16,61 (1,1– 35,6)	246,9 (30,4– 891,7)	4,33 (4,04– 4,53)	31,05 (2,96– 43,60)	2,73 (1,91– 4,17)	392,4 (146,0– 776,6)	19442,8 (15,95– 74271,90)
>100 ЦОК, n=8 >100 CTCs, n=8	9,22 (3,08– 21,20)	36,06 (26,9– 46,2)	3,97 (3,11– 6,60)	19,93 (4,39– 42,70)	1,95 (1,40– 2,34)	583,46 (146,0– 890,3)	20228,8 (1247,3– 59268,4)

Обсуждение. Возможные прометастати-ческие эффекты цитокинов при их взаимодействии с ЦОК могут быть представлены в виде схемы (рис. 4).

Источником цитокинов в периферической крови могут служить как нормальные клетки организма больного, так и ЦОК. Показано, что ЦОК способны индуцировать системное воспаление, увеличивая выработку провоспалительных цитокинов [15].

IL-8 индуцирует образование сфероидных колоний и повышение экспрессии CD133 и CD44 в клетках РЯ [16]; он также активирует NFκB-сигналинг, поддерживающий стволовость клеток РЯ [17, 18], и повышает экспрессию ABCB1-транспортера [19]. Цитокины способны активировать антиапоптотические сигнальные пути: IL-8 стимулирует пролиферацию клеток РЯ, повышая уровни циклинов D1 и B1 и активируя такие пути, как PI3K/Akt, Raf/MEK/ERK [20]. Блокада IL-8 повышает чувствительность клеток серозного РЯ к цисплатину, снижает экспрессию Vcl-2 и повышает активность Bad [21]. Высокий сывороточный уровень IL-8 при РЯ связан со снижением выживаемости [22]. Продукция IL-8 циркулирующими клетками меланомы в капиллярах легких привлекает нейтрофилы и способствует метастазированию [23]. В отношении

его связи с ЦОК данные неоднозначны: в одной работе [24] корреляция уровня IL-8 с числом ЦОК рака молочной железы (РМЖ) была положительной, в другом исследовании [25] уровень IL-8 в присутствии ЦОК был снижен по сравнению с ЦОК-отрицательной группой больных РМЖ. В нашей работе также наблюдалось снижение концентрации IL-8 в крови с повышением числа ЦОК. Возможно, это связано с повышением его утилизации; данный факт требует дальнейшего изучения.

Известно, что HGF-сигналинг высокоактивен в опухолевой ткани РЯ и способствует пролиферации, инвазии и миграции клеток [26]. HGF входит в состав экзосом, секретируемых клетками РЯ [27]; он также высвобождается при расщеплении внеклеточного матрикса металлопротеиназами [28], что происходит в ходе интравазации ЦОК. IL-18 является плейотропным цитокином, способным регулировать такие сигнальные пути, как MAPK и PI3K/Akt [29]. При РЯ наблюдается повышение его концентрации как в микроокружении опухоли [30], так и в сыворотке крови больных [31]. IL-10 – противовоспалительный цитокин. Наличие полиморфизма промотора IL-10 ассоциировано с повышением общей и безрецидивной выживаемости при РЯ [32]. IL-10, продуцируемый макро-

фагами, активирует в опухолевых клетках Stat3 и выработку циклина D1 [33].

Таким образом, вышеперечисленные цитокины активируют ЦОК, повышают их туморогенность, и представляется логичной тенденция к увеличению их уровней при возрастании числа ЦОК.

При помощи цитокинов ЦОК взаимодействуют и с клетками крови. ЦОК и нейтрофилы при помощи цитокиновой сигнализации способны объединяться в кластеры (нейтрофилы секретируют TNF- α , IL-1 β , IL-6, ЦОК экспрессируют рецепторы к ним; в то же время ЦОК секретируют G-CSF, TGF- β 3 и IL-15, рецепторы к которым имеются на нейтрофилах). В подобном кластере ЦОК приобретают более агрессивные свойства (дисрегуляция клеточного цикла и высокая пролиферативная активность), что способствует метастазированию [34]. Известно, что TNF- α , секретируемый клетками РЯ, индуцирует секрецию фибробла-

стами TGF- α , способствующего метастазированию [35]. При этом в клетках РЯ отмечено повышенное содержание TNF- α [36, 37]. TNF- α способен стимулировать выживание и метастазирование клеток РЯ, а также ангиогенез [38]. Высокая концентрация TNF- α в крови способна стимулировать привлечение циркулирующих клеток карциномы молочной железы в воспаленный эндотелий [39]. Трансэндотелиальная миграция ЦОК в ткань осуществляется при помощи EGF и TNF- α , секретируемых макрофагами и моноцитами [40, 41].

Как следует из представленного выше анализа данных литературы, роль TNF- α в опухолевой прогрессии крайне разнообразна. При этом данные об уровне TNF- α в сыворотке крови при РЯ противоречивы [42, 43]. Используя метод One-way ANOVA, мы установили, что в интервале ЦОК от 120 до 175 резко и значимо возрастает уровень TNF- α (рис. 5).

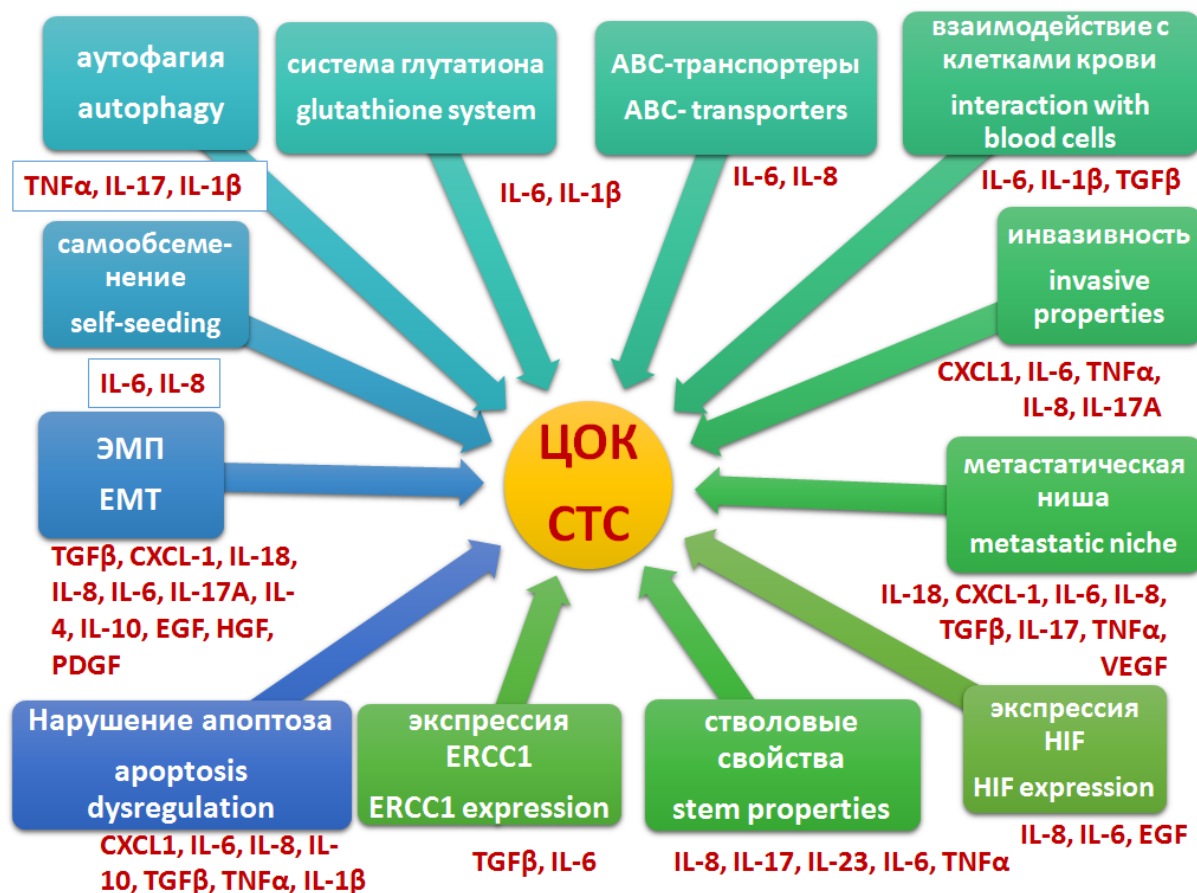


Рис. 4. Схематическое изображение участия цитокинов в регуляции биологических характеристик ЦОК при РЯ

Fig. 4. Schematic representation of cytokine effect on the regulation of CTC biological characteristics in OC

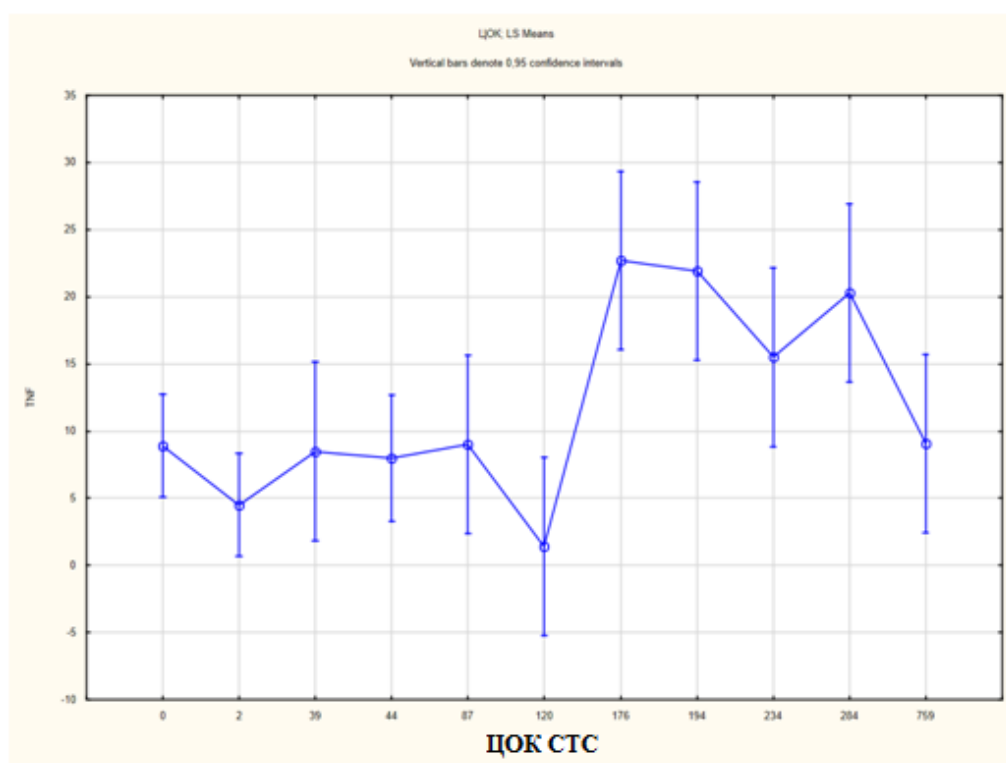


Рис. 5. Связь количества ЦОК с уровнем сывороточного TNF- α при РЯ

Fig. 5. Correlation of CTC number with serum TNF- α level in OC

Изменяется функция, описывающая связь этих двух параметров. Основными продуцентами TNF- α при РЯ являются опухолевые клетки и нейтрофилы. Сегодня является общепризнанным, что на определенном этапе канцерогенеза нейтрофилы начинают играть проопухолевую роль [44]. Возможно, количество ЦОК при РЯ – один из определяющих факторов смены фенотипа нейтрофилов с противонапроопухолевый.

Гипотеза метастатических «почвы и семени», предложенная Стефаном Педжетом в 1889 г., состоит в том, что опухолевая клетка способна дать начало метастатическому очагу только в подходящих условиях микроокружения [45]. Микроокружение включает в себя клеточные (фибробласты, макрофаги и др.) и внеклеточные компоненты (матрикс, цитокины, молекулы адгезии и др.), вступающие в сложное двустороннее взаимодействие с опу-

холевыми клетками. Считается, что микроокружение может провоцировать приобретение клеткой стволовых свойств [46], а привлекательность благоприятного микроокружения объясняет феномен самообсеменения опухоли, когда ЦОКи возвращаются в первичный опухолевый очаг и начинают пролиферировать в нем [47]. При этом цитокины оказывают влияние как на агрессивность «семени», так и на благоприятность «почвы» [48–50].

Заключение. Полученные результаты позволяют предполагать корреляцию уровня ЦОК с сывороточным уровнем цитокинов TNF- α , HGF, IL-10, IL-18, IL-8 у больных распространенным РЯ. При этом резкое и значимое возрастание уровня TNF- α при увеличении числа ЦОК может свидетельствовать о смене фенотипов TNF-продуцирующих клеток при РЯ.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ 19-315-50012.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Judson P.L., Geller M.A., Bliss R.L., Boente M.P., Downs L.S., Argenta P.A. Preoperative detection of peripherally circulating cancer cells and its prognostic significance in ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2003; 91 (2): 389–394.
2. Pearl M.L., Zhao Q., Yang J., Dong H., Tulley S., Zhang Q. Prognostic analysis of invasive circulating tumor cells (iCTCs) in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2014; 134 (3): 581–590.
3. Micalizzi D.S., Maheswaran S., Haber D.A. A conduit to metastasis: circulating tumor cell biology. *Genes Dev*. 2017; 31 (18): 1827–1840.
4. Aceto N., Bardia A., Miyamoto D.T. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell*. 2014; 158 (5): 1110–1122.
5. Klein C.A. Framework models of tumor dormancy from patient-derived observations. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2011; 21 (1): 42–49.
6. Bonnomet A., Syne L., Brysse A. A dynamic in vivo model of epithelial-to-mesenchymal transitions in circulating tumor cells and metastases of breast cancer. *Oncogene*. 2012; 31 (33): 3741–3753.
7. Kim M.Y., Oskarsson T., Acharyya S., Nguyen D.X., Zhang X.H., Norton L., Massagué J. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell*. 2009; 139 (7): 1315–1326.
8. Škovierová H., Okajčėková T., Strnáděl J., Vidomanová E., Halašová E. Molecular regulation of epithelial-to-mesenchymal transition in tumorigenesis (Review). *Int. J. Mol. Med*. 2018; 41 (3): 1187–1200.
9. Moffitt L., Karimnia N., Stephens A., Bilandzic M. Therapeutic Targeting of Collective Invasion in Ovarian Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20 (6): 1466.
10. Hudson L.G., Zeineldin R., Stack M.S. Phenotypic plasticity of neoplastic ovarian epithelium: unique cadherin profiles in tumor progression. *Clin. Exp. Metastasis*. 2008; 25 (6): 643–655.
11. Blassl C., Kuhlmann J.D., Webers A., Wimberger P., Fehm T., Neubauer H. Gene expression profiling of single circulating tumor cells in ovarian cancer – Establishment of a multi-marker gene panel. *Mol. Oncol*. 2016; 10 (7): 1030–1042.
12. Strauss R., Li Z.Y., Liu Y. Analysis of epithelial and mesenchymal markers in ovarian cancer reveals phenotypic heterogeneity and plasticity [published correction appears in *PLoS One*. 2011; 6 (2)]. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16186.
13. Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Ann. Rev. Immunol*. 2012; 30: 677–706.
14. Klymenko Y., Nephew K.P. Epigenetic Crosstalk between the Tumor Microenvironment and Ovarian Cancer Cells: A Therapeutic Road Less Traveled. *Cancers (Basel)*. 2018; 10 (9): 295.
15. Li Y.C., Zou J.M., Luo C., Shu Y., Luo J., Qin J., Wang Y., Li D., Wang S.S., Chi G., Guo F., Zhang G.M., Feng Z.H. Circulating tumor cells promote the metastatic colonization of disseminated carcinoma cells by inducing systemic inflammation. *Oncotarget*. 2017; 8 (17): 28418–28430.
16. Ning Y., Cui Y., Li X., Cao X., Chen A., Xu C., Cao J., Luo X. Co-culture of ovarian cancer stem-like cells with macrophages induced SKOV3 cells stemness via IL-8/STAT3 signaling. *Biomed. Pharmacother*. 2018; 103: 262–271.
17. Yung M.M., Tang H.W., Cai P.C. GRO- α and IL-8 enhance ovarian cancer metastatic potential via the CXCR2-mediated TAK1/NF κ B signaling cascade. *Theranostics*. 2018; 8 (5): 1270–1285.
18. House C.D., Jordan E., Hernandez L. NF κ B Promotes Ovarian Tumorigenesis via Classical Pathways That Support Proliferative Cancer Cells and Alternative Pathways That Support ALDH⁺ Cancer Stem-like Cells. *Cancer Res*. 2017; 77 (24): 6927–6940.
19. Zhai J., Shen J., Xie G., Wu J., He M., Gao L., Zhang Y., Yao X., Shen L. Cancer-associated fibroblasts-derived IL-8 mediates resistance to cisplatin in human gastric cancer. *Cancer Lett*. 2019; 454: 37–43.
20. Wang Y., Li L., Guo X., Jin X., Sun W., Zhang X., Xu R.C. Interleukin-6 signaling regulates anchorage-independent growth, proliferation, adhesion and invasion in human ovarian cancer cells. *Cytokine*. 2012; 59 (2): 228–36.
21. Stronach E.A., Cunnea P., Turner C. The role of interleukin-8 (IL-8) and IL-8 receptors in platinum response in high grade serous ovarian carcinoma. *Oncotarget*. 2015; 6 (31): 31593–31603.
22. Sanguinete M.M.M., Oliveira P.H., Martins-Filho A., Micheli D.C., Tavares-Murta B.M., Murta E.F.C., Nomelini R.S. Serum IL-6 and IL-8 Correlate with Prognostic Factors in Ovarian Cancer. *Immunol. Invest*. 2017; 46 (7): 677–688.
23. Huh S.J., Liang S., Sharma A., Dong C., Robertson G.P. Transiently entrapped circulating tumor cells interact with neutrophils to facilitate lung metastasis development. *Cancer Res*. 2010; 70 (14): 6071–6082.

24. Lohmann A.E., Dowling R.J.O., Ennis M., Amir E., Elser C., Brezden-Masley C., Vandenberg T., Lee E., Fazaee K., Stambolic V., Goodwin P.J., Chang M.C. Association of Metabolic, Inflammatory, and Tumor Markers With Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2018; 2 (2): pky028.
25. König A., Vilsmaier T., Rack B., Friese K., Janni W., Jeschke U., Andergassen U., Trapp E., Jückstock J., Jäger B., Alunni-Fabbroni M., Friedl T., Weissenbacher T., Success Study Group. Determination of Interleukin-4, -5, -6, -8 and -13 in Serum of Patients with Breast Cancer Before Treatment and its Correlation to Circulating Tumor Cells. *Anticancer Res.* 2016; 36 (6): 3123–3130.
26. Kwon Y., Godwin A.K. Regulation of HGF and c-MET Interaction in Normal Ovary and Ovarian Cancer. *Reprod. Sci.* 2017; 24 (4): 494–501.
27. Dorayappan K.D.P., Gardner M.L., Hisey C.L., Zingarelli R.A., Smith B.Q., Lightfoot M.D.S., Gogna R., Flannery M.M., Hays J., Hansford D.J., Freitas M.A., Yu L., Cohn D.E., Selvendiran K. A microfluidic chip enables isolation of exosomes and establishment of their protein profiles and associated signaling pathways in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2019; 79 (13): 3503–3513.
28. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Клишю Е.В., Какурина Г.В., Шишкин Д.А. Металлопротеиназы как регуляторы неопластического ангиогенеза в злокачественных новообразованиях. *Сибирский онкологический журнал.* 2007; 1: 67–71.
29. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (3): 649.
30. Carbotti G., Barisione G., Orengo A.M., Brizzolara A., Airoidi I., Bagnoli M., Pincioli P., Mezzanzanica D., Centurioni M.G., Fabbi M., Ferrini S. The IL-18 antagonist IL-18-binding protein is produced in the human ovarian cancer microenvironment. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (17): 4611–4620.
31. Orengo A.M., Fabbi M., Miglietta L., Andreani C., Bruzzone M., Puppo A., Cristoforoni P., Centurioni M.G., Gualco M., Salvi S., Boccardo S., Truini M., Piazza T., Canevari S., Mezzanzanica D., Ferrini S. Interleukin (IL)-18, a biomarker of human ovarian carcinoma, is predominantly released as biologically inactive precursor. *Int. J. Cancer.* 2011; 129 (5): 1116–1125.
32. Ioana Braicu E., Mustea A., Toliat M.R., Pirvulescu C., Könsigen D., Sun P., Nürnberg P., Lichtenegger W., Sehoul J. Polymorphism of IL-1alpha, IL-1beta and IL-10 in patients with advanced ovarian cancer: results of a prospective study with 147 patients. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104 (3): 680–685.
33. Takahashi K., Komohara Y., Tashiro H., Ohtake H., Nakagawa T., Katabuchi H., Takeya M. Involvement of M2-polarized macrophages in the ascites from advanced epithelial ovarian carcinoma in tumor progression via Stat3 activation. *Cancer Sci.* 2010; 101 (10): 2128–2136.
34. Szczerba B.M., Castro-Giner F., Vetter M., Krol I., Gkoutela S., Landin J., Scheidmann M.C., Donato C., Scherrer R., Singer J., Beisel C., Kurzeder C., Heinzlmann-Schwarz V., Rochlitz C., Weber W.P., Beerewinkel N., Aceto N. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression. *Nature.* 2019; 566 (7745): 553–557.
35. Lau T.S., Chan L.K., Wong E.C., Hui C.W., Sneddon K., Cheung T.H., Yim S.F., Lee J.H., Yeung C.S., Chung T.K., Kwong J. A loop of cancer-stroma-cancer interaction promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer via TNF α -TGF α -EGFR. *Oncogene.* 2017; 36 (25): 3576–3587.
36. Szlosarek P.W., Grimshaw M.J., Kulbe H., Wilson J.L., Wilbanks G.D., Burke F., Balkwill F.R. Expression and regulation of tumor necrosis factor alpha in normal and malignant ovarian epithelium. *Mol. Cancer Ther.* 2006; 5: 382–390.
37. Piura B., Medina L., Rabinovich A., Dyomin V., Levy R.S., Huleihel M. Distinct expression and localization of TNF system in ovarian carcinoma tissues: possible involvement of TNF-alpha in morphological changes of ovarian cancerous cells. *Anticancer Res.* 2014; 34: 745–752.
38. Kulbe H., Thompson R., Wilson J.L. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2007; 67 (2): 585–592.
39. Geng Y., Chandrasekaran S., Hsu J.W., Gidwani M., Hughes A.D., King M.R. Phenotypic switch in blood: effects of pro-inflammatory cytokines on breast cancer cell aggregation and adhesion. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e54959.
40. Reymond N., d'Água B.B., Ridley A.J. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nature Reviews Cancer.* 2013; 13 (12): 858–870.
41. Evani S.J., Prabhu R.G., Gnanaruban V., Finol E.A., Ramasubramanian A.K. Monocytes mediate metastatic breast tumor cell adhesion to endothelium under flow. *FASEB J.* 2013; 27 (8): 3017–3029.

42. Trabert B., Pinto L., Hartge P., Kemp T., Black A., Sherman M.E., Brinton L.A., Pfeiffer R.M., Shiels M.S., Chaturvedi A.K., Hildesheim A., Wentzensen N. Pre-diagnostic serum levels of inflammation markers and risk of ovarian cancer in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer (PLCO) screening trial. *Gynecol. Oncol.* 2014; 135 (2): 297–304.
43. Elizabeth M. Poole, I-Min Lee, Paul M. Ridker, Julie E. Buring, Susan E. Hankinson, Shelley S. Tworoger. A Prospective Study of Circulating C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor α Receptor 2 Levels and Risk of Ovarian Cancer. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 178 (8): 1256–1264.
44. Treffers L.W., Hiemstra I.H., Kuijpers T.W., van den Berg T.K., Matlung H.L. Neutrophils in cancer. *Immunol. Rev.* 2016; 273 (1): 312–328.
45. Fidler I.J., Poste G. The "seed and soil" hypothesis revisited. *Lancet Oncol.* 2008; 9 (8): 808.
46. Виноградова Т.В., Чернов И.П., Монастырская Г.С., Кондратьева Л.Г., Свердлов Е.Д. Раковые стволовые клетки: пластичность против терапии. *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2015; 4 (27): 52–63.
47. Liu Q., Zhang H., Jiang X., Qian C., Liu Z., Luo D. Factors involved in cancer metastasis: a better understanding to "seed and soil" hypothesis. *Mol. Cancer.* 2017; 16 (1): 176.
48. Xu Z., Jiang Y., Steed H., Davidge S., Fu Y. TGF β and EGF synergistically induce a more invasive phenotype of epithelial ovarian cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 401 (3): 376–381.
49. Yeung T.L., Leung C.S., Wong K.K. TGF- β modulates ovarian cancer invasion by upregulating CAF-derived versican in the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2013; 73 (16): 5016–5028.
50. Lo C.W., Chen M.W., Hsiao M., Wang S., Chen C.A., Hsiao S.M., Chang J.S., Lai T.C., Rose-John S., Kuo M.L., Wei L.H. IL-6 trans-signaling in formation and progression of malignant ascites in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2011; 71 (2): 424–434.

Поступила в редакцию 28.06.2019; принята 05.11.2019.

Авторский коллектив

Генинг Снежанна Олеговна – ассистент кафедры физиологии и патофизиологии, аспирант кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: sgening@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6970-6659>.

Абакумова Татьяна Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 4321017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: taty-abakumova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7559-5246>.

Антонеева Инна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 4321017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: antoneevaii@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Гафурбаева Дина Урхановна – младший научный сотрудник, НИЛ OpenLab «Генные и клеточные технологии» ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420008, Россия, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9; e-mail: dinagafurbaeva@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3305-1942>.

Мифтахова Регина Ривкатовна – Ph.D., старший научный сотрудник, НИЛ OpenLab «Генные и клеточные технологии», ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420008, Россия, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9; e-mail: gmiftahova@kpfu.ru ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6686-1968>.

Долгова Динара Ришатовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 4321017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>.

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

Образец цитирования

Генинг С.О., Абакумова Т.В., Антонева И.И., Гафурбаева Д.У., Мифтахова Р.Р., Долгова Д.Р., Песков А.Б. Цитокиновый статус сыворотки крови больных раком яичников с различным уровнем циркулирующих опухолевых клеток. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 50–62. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-50-62.

BLOOD SERUM CYTOKINE STATUS IN OVARIAN CANCER PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF CIRCULATING TUMOR CELLS

S.O. Gening¹, T.V. Abakumova¹, I.I. Antoneeva¹, D.U. Gafurbaeva²,
R.R. Miftakhova², D.R. Dolgova¹, A.B. Peskov¹

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Kazan Federal University, Kazan, Russia

Circulating tumor cells (CTCs) are essential for hematogenous metastasis. In 2003, it was found out that such cells were present in the blood of patients diagnosed with ovarian cancer (OC). It is known that inflammation plays an important role in tumor progression. There are CSCs with a large number of components in the blood, e.g. cytokines that can modulate the metastatic potential of a tumor cell.

The aim of the study is to assess the blood serum cytokine status in ovarian cancer patients with different levels of circulating tumor cells.

Materials and Methods. Untreated primary patients (n=24) with histologically or cytologically verified ovarian cancer, stage II–IV according to FIGO classification, were the trial subjects. Flow cytometry was used to detect the number of circulating tumor cells in the blood from the patients; the authors also determined IL-6, IL-17A, IL-1 β , TGF- α , IL-4, VEGF, TNF- α , HGF, IL-18, IL-10, IL-8 levels. The results were processed using the Statistica Windows software package.

Results. The authors determined that TNF- α , HGF, IL-10, IL-18 cytokine level in the blood serum from OC patients significantly increased, and IL-8 level decreased with CTC increase.

Conclusion. The obtained results suggest a correlation of CTC level with TNF- α , HGF, IL-10, IL-18, IL-8 cytokine serum level in patients diagnosed with advanced ovarian cancer. At the same time, a sharp and significant increase in TNF- α level accompanied with CTC increase may indicate a change in the phenotypes of TNF-producing cells in OC.

Keywords: ovarian cancer, cytokines, circulating tumor cells.

The work is supported by grant 19-315-50012 from the Russian Foundation for Basic Research.

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

References

1. Judson P.L., Geller M.A., Bliss R.L., Boente M.P., Downs L.S., Argenta P.A. Preoperative detection of peripherally circulating cancer cells and its prognostic significance in ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2003; 91 (2): 389–394.
2. Pearl M.L., Zhao Q., Yang J., Dong H., Tulley S., Zhang Q. Prognostic analysis of invasive circulating tumor cells (iCTCs) in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2014; 134 (3): 581–590.
3. Micalizzi D.S., Maheswaran S., Haber D.A. A conduit to metastasis: circulating tumor cell biology. *Genes Dev*. 2017; 31 (18): 1827–1840.
4. Aceto N., Bardia A., Miyamoto D.T. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell*. 2014; 158 (5): 1110–1122.
5. Klein C.A. Framework models of tumor dormancy from patient-derived observations. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2011; 21 (1): 42–49.
6. Bonnomet A., Syne L., Brysse A. A dynamic in vivo model of epithelial-to-mesenchymal transitions in circulating tumor cells and metastases of breast cancer. *Oncogene*. 2012; 31 (33): 3741–3753.
7. Kim M.Y., Oskarsson T., Acharyya S., Nguyen D.X., Zhang X.H., Norton L., Massagué J. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell*. 2009; 139 (7): 1315–1326.

8. Škovierová H., Okajčėková T., Strnáděl J., Vidomanová E., Halašová E. Molecular regulation of epithelial-to-mesenchymal transition in tumorigenesis (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2018; 41 (3): 1187–1200.
9. Moffitt L., Karimnia N., Stephens A., Bilandzic M. Therapeutic Targeting of Collective Invasion in Ovarian Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (6): 1466.
10. Hudson L.G., Zeineldin R., Stack M.S. Phenotypic plasticity of neoplastic ovarian epithelium: unique cadherin profiles in tumor progression. *Clin. Exp. Metastasis.* 2008; 25 (6): 643–655.
11. Blassl C., Kuhlmann J.D., Webers A., Wimberger P., Fehm T., Neubauer H. Gene expression profiling of single circulating tumor cells in ovarian cancer – Establishment of a multi-marker gene panel. *Mol. Oncol.* 2016; 10 (7): 1030–1042.
12. Strauss R., Li Z.Y., Liu Y. Analysis of epithelial and mesenchymal markers in ovarian cancer reveals phenotypic heterogeneity and plasticity [published correction appears in PLoS One. 2011; 6 (2)]. *PLoS One.* 2011; 6 (1): e16186.
13. Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Ann. Rev. Immunol.* 2012; 30: 677–706.
14. Klymenko Y., Nephew K.P. Epigenetic Crosstalk between the Tumor Microenvironment and Ovarian Cancer Cells: A Therapeutic Road Less Traveled. *Cancers (Basel).* 2018; 10 (9): 295.
15. Li Y.C., Zou J.M., Luo C., Shu Y., Luo J., Qin J., Wang Y., Li D., Wang S.S., Chi G., Guo F., Zhang G.M., Feng Z.H. Circulating tumor cells promote the metastatic colonization of disseminated carcinoma cells by inducing systemic inflammation. *Oncotarget.* 2017; 8 (17): 28418–28430.
16. Ning Y., Cui Y., Li X., Cao X., Chen A., Xu C., Cao J., Luo X. Co-culture of ovarian cancer stem-like cells with macrophages induced SKOV3 cells stemness via IL-8/STAT3 signaling. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 103: 262–271.
17. Yung M.M., Tang H.W., Cai P.C. GRO- α and IL-8 enhance ovarian cancer metastatic potential via the CXCR2-mediated TAK1/NF κ B signaling cascade. *Theranostics.* 2018; 8 (5): 1270–1285.
18. House C.D., Jordan E., Hernandez L. NF κ B Promotes Ovarian Tumorigenesis via Classical Pathways That Support Proliferative Cancer Cells and Alternative Pathways That Support ALDH⁺ Cancer Stem-like Cells. *Cancer Res.* 2017; 77 (24): 6927–6940.
19. Zhai J., Shen J., Xie G., Wu J., He M., Gao L., Zhang Y., Yao X., Shen L. Cancer-associated fibroblasts-derived IL-8 mediates resistance to cisplatin in human gastric cancer. *Cancer Lett.* 2019; 454: 37–43.
20. Wang Y., Li L., Guo X., Jin X., Sun W., Zhang X., Xu R.C. Interleukin-6 signaling regulates anchorage-independent growth, proliferation, adhesion and invasion in human ovarian cancer cells. *Cytokine.* 2012; 59 (2): 228–36.
21. Stronach E.A., Cunnea P., Turner C. The role of interleukin-8 (IL-8) and IL-8 receptors in platinum response in high grade serous ovarian carcinoma. *Oncotarget.* 2015; 6 (31): 31593–31603.
22. Sanguinete M.M.M., Oliveira P.H., Martins-Filho A., Micheli D.C., Tavares-Murta B.M., Murta E.F.C., Nomelini R.S. Serum IL-6 and IL-8 Correlate with Prognostic Factors in Ovarian Cancer. *Immunol. Invest.* 2017; 46 (7): 677–688.
23. Huh S.J., Liang S., Sharma A., Dong C., Robertson G.P. Transiently entrapped circulating tumor cells interact with neutrophils to facilitate lung metastasis development. *Cancer Res.* 2010; 70 (14): 6071–6082.
24. Lohmann A.E., Dowling R.J.O., Ennis M., Amir E., Elser C., Brezden-Masley C., Vandenberg T., Lee E., Fazaee K., Stambolic V., Goodwin P.J., Chang M.C. Association of Metabolic, Inflammatory, and Tumor Markers With Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2018; 2 (2): pky028.
25. König A., Vilsmaier T., Rack B., Friese K., Janni W., Jeschke U., Andergassen U., Trapp E., Jückstock J., Jäger B., Alunni-Fabbroni M., Friedl T., Weissenbacher T., Success Study Group. Determination of Interleukin-4, -5, -6, -8 and -13 in Serum of Patients with Breast Cancer Before Treatment and its Correlation to Circulating Tumor Cells. *Anticancer Res.* 2016; 36 (6): 3123–3130.
26. Kwon Y., Godwin A.K. Regulation of HGF and c-MET Interaction in Normal Ovary and Ovarian Cancer. *Reprod. Sci.* 2017; 24 (4): 494–501.
27. Dorayappan K.D.P., Gardner M.L., Hisey C.L., Zingarelli R.A., Smith B.Q., Lightfoot M.D.S., Gogna R., Flannery M.M., Hays J., Hansford D.J., Freitas M.A., Yu L., Cohn D.E., Selvendiran K. A microfluidic chip enables isolation of exosomes and establishment of their protein profiles and associated signaling pathways in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2019; 79 (13): 3503–3513.

28. Spirina L.V., Kondakova I.V., Klisho E.V., Kakurina G.V., Shishkin D.A. Metalloproteinazy kak regulatory neoangiogeneza v zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh [Metalloproteinases as neoangiogenesis regulators in malignant neoplasms]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2007; 1: 67–71 (in Russian).
29. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (3): 649.
30. Carbotti G., Barisione G., Orengo A.M., Brizzolara A., Airoidi I., Bagnoli M., Pinciroli P., Mezzanzanica D., Centurioni M.G., Fabbi M., Ferrini S. The IL-18 antagonist IL-18-binding protein is produced in the human ovarian cancer microenvironment. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (17): 4611–4620.
31. Orengo A.M., Fabbi M., Miglietta L., Andreani C., Bruzzone M., Puppo A., Cristoforoni P., Centurioni M.G., Gualco M., Salvi S., Boccardo S., Truini M., Piazza T., Canevari S., Mezzanzanica D., Ferrini S. Interleukin (IL)-18, a biomarker of human ovarian carcinoma, is predominantly released as biologically inactive precursor. *Int. J. Cancer.* 2011; 129 (5): 1116–1125.
32. Ioana Braicu E., Mustea A., Toliat M.R., Pirvulescu C., Könsgen D., Sun P., Nürnberg P., Lichtenegger W., Sehoul J. Polymorphism of IL-1alpha, IL-1beta and IL-10 in patients with advanced ovarian cancer: results of a prospective study with 147 patients. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104 (3): 680–685.
33. Takaishi K., Komohara Y., Tashiro H., Ohtake H., Nakagawa T., Katabuchi H., Takeya M. Involvement of M2-polarized macrophages in the ascites from advanced epithelial ovarian carcinoma in tumor progression via Stat3 activation. *Cancer Sci.* 2010; 101 (10): 2128–2136.
34. Szczerba B.M., Castro-Giner F., Vetter M., Krol I., Gkountela S., Landin J., Scheidmann M.C., Donato C., Scherrer R., Singer J., Beisel C., Kurzeder C., Heinzelmann-Schwarz V., Rochlitz C., Weber W.P., Beerenwinkel N., Aceto N. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression. *Nature.* 2019; 566 (7745): 553–557.
35. Lau T.S., Chan L.K., Wong E.C., Hui C.W., Sneddon K., Cheung T.H., Yim S.F., Lee J.H., Yeung C.S., Chung T.K., Kwong J. A loop of cancer-stroma-cancer interaction promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer via TNF α -TGF α -EGFR. *Oncogene.* 2017; 36 (25): 3576–3587.
36. Szlosarek P.W., Grimshaw M.J., Kulbe H., Wilson J.L., Wilbanks G.D., Burke F., Balkwill F.R. Expression and regulation of tumor necrosis factor alpha in normal and malignant ovarian epithelium. *Mol. Cancer Ther.* 2006; 5: 382–390.
37. Piura B., Medina L., Rabinovich A., Dyomin V., Levy R.S., Huleihel M. Distinct expression and localization of TNF system in ovarian carcinoma tissues: possible involvement of TNF-alpha in morphological changes of ovarian cancerous cells. *Anticancer Res.* 2014; 34: 745–752.
38. Kulbe H., Thompson R., Wilson J.L. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2007; 67 (2): 585–592.
39. Geng Y., Chandrasekaran S., Hsu J.W., Gidwani M., Hughes A.D., King M.R. Phenotypic switch in blood: effects of pro-inflammatory cytokines on breast cancer cell aggregation and adhesion. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e54959.
40. Reymond N., d'Água B.B., Ridley A.J. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nature Reviews Cancer.* 2013; 13 (12): 858–870.
41. Evani S.J., Prabhu R.G., Gnanaruban V., Finol E.A., Ramasubramanian A.K. Monocytes mediate metastatic breast tumor cell adhesion to endothelium under flow. *FASEB J.* 2013; 27 (8): 3017–3029.
42. Trabert B., Pinto L., Hartge P., Kemp T., Black A., Sherman M.E., Brinton L.A., Pfeiffer R.M., Shiels M.S., Chaturvedi A.K., Hildesheim A., Wentzensen N. Pre-diagnostic serum levels of inflammation markers and risk of ovarian cancer in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer (PLCO) screening trial. *Gynecol. Oncol.* 2014; 135 (2): 297–304.
43. Elizabeth M. Poole, I-Min Lee, Paul M. Ridker, Julie E. Buring, Susan E. Hankinson, Shelley S. Tworoger. A Prospective Study of Circulating C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor α Receptor 2 Levels and Risk of Ovarian Cancer. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 178 (8): 1256–1264.
44. Treffers L.W., Hiemstra I.H., Kuijpers T.W., van den Berg T.K., Matlung H.L. Neutrophils in cancer. *Immunol. Rev.* 2016; 273 (1): 312–328.
45. Fidler I.J., Poste G. The "seed and soil" hypothesis revisited. *Lancet Oncol.* 2008; 9 (8): 808.
46. Vinogradova T.V., Chernov I.P., Monastyrskaya G.S., Kondrat'eva L.G., Sverdlov E.D. Rakovye stvolovye kletki: plastichnost' protiv terapii [Cancerous stem cells: plasticity versus therapy]. *Acta Naturae (russkoyazychnaya versiya)*. 2015; 4 (27): 52–63 (in Russian).

47. Liu Q., Zhang H., Jiang X., Qian C., Liu Z., Luo D. Factors involved in cancer metastasis: a better understanding to "seed and soil" hypothesis. *Mol. Cancer*. 2017; 16 (1): 176.
48. Xu Z., Jiang Y., Steed H., Davidge S., Fu Y. TGF β and EGF synergistically induce a more invasive phenotype of epithelial ovarian cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 401 (3): 376–381.
49. Yeung T.L., Leung C.S., Wong K.K. TGF- β modulates ovarian cancer invasion by upregulating CAF-derived versican in the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2013; 73 (16): 5016–5028.
50. Lo C.W., Chen M.W., Hsiao M., Wang S., Chen C.A., Hsiao S.M., Chang J.S., Lai T.C., Rose-John S., Kuo M.L., Wei L.H. IL-6 trans-signaling in formation and progression of malignant ascites in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2011; 71 (2): 424–434.

Received 28 June 2019; Accepted 05 November 2019.

Information about the authors

Gening Snezhanna Olegovna, Teaching Assistant, Chair of Physiology and Pathophysiology, Post-Graduate Student, Chair of Oncology and Radiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: sgening@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6970-6659>.

Abakumova Tat'yana Vladimirovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 4321017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: taty-abakumova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7559-5246>.

Antoneeva Inna Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Oncology and Radiation Diagnostics, Ulyanovsk State University. 4321017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: antoneevaii@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Gafurbaeva Dina Urkhanovna, Junior Researcher, Scientific Research Laboratory OpenLab “Genetic and Cellular Technologies”, Kazan Federal University. 420008, Russia, Kazan, Parizhskoy Kommuny St., 9; e-mail: dinagafurbaeva@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3305-1942>.

Miftakhova Regina Rivkatovna, Ph.D, Senior Researcher, Scientific Research Laboratory OpenLab “Genetic and Cellular Technologies”, Kazan Federal University. 420008, Russia, Kazan, Parizhskoy Kommuny St., 9; e-mail: rrmiftakhova@kpfu.ru ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6686-1968>.

Dolgova Dinara Rishatovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 4321017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>.

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

For citation

Gening S.O., Abakumova T.V., Antoneeva I.I., Gafurbaeva D.U., Miftakhova R.R., Dolgova D.R., Peskov A.B. Tsitokinovyy status syvorotki krovi bol'nykh rakom yaichnikov s razlichnym urovnem tsirkuliruyushchikh opukholevykh kletok [Blood serum cytokine status in ovarian cancer patients with different levels of circulating tumor cells]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 50–62. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-50-62.

УДК 616-006.66:616-08-039.34

DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-63-73

УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ В ОПУХОЛИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Л.В. Полуднякова, Д.Р. Долгова, И.И. Антонеева,
Т.В. Абакумова, И.О. Колодий

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

Цель работы – оценка связи экспрессии генов лекарственной устойчивости в опухолевой ткани больных раком яичников после проведения неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) с клинико-патологическими параметрами заболевания.

Материалы и методы. В исследование вошли 26 больных раком яичников после НАХТ по схеме AP. Материал для исследования – парные образцы нормальной и опухолевой ткани яичников. Уровень экспрессии генов ABCB1, ERCC1 и TOP2A оценивали при помощи ПЦР в реальном времени.

Результаты. Выявлено, что у больных до 60 лет уровень экспрессии гена ABCB1 выше, чем у больных старше 60 лет. Экспрессия ERCC1 и TOP2A в разных возрастных группах не отличалась. Не установлена связь изучаемых генов с размером опухоли и метастазированием. Уровень экспрессии генов TOP2A и ABCB1 у больных с рецидивами и без них достоверно не отличался. У больных с рецидивами уровень экспрессии ERCC1 выше, чем у больных без рецидивов. У больных с нормальным значением СА-125 уровень экспрессии ERCC1 ниже, чем у больных с высоким показателем. Анализ связи экспрессии исследуемых генов с общей и безрецидивной выживаемостью больных не дал значимых результатов.

Выводы. Уровень экспрессии гена ABCB1 связан с возрастом пациентов, а уровень экспрессии ERCC1 – с рецидивом заболевания и СА-125. В целом экспрессия изучаемых генов слабо коррелирует с основными клинико-патологическими параметрами заболевания.

Ключевые слова: рак яичников, неoadьювантная химиотерапия, экспрессия, гены лекарственной устойчивости ABCB1, ERCC1, TOP2A.

Введение. Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее распространенных и лидирующим по показателям смертности онкогинекологическим заболеванием [1, 2]. Одна из причин смерти при данной нозологии, обуславливающая летальный исход в 70 % случаев, – обнаружение злокачественной опухоли в распространённых стадиях [3].

Основным методом лечения РЯ является хирургическое вмешательство в сочетании с химиотерапией. При отсутствии условий для выполнения оптимальной первичной циторедуктивной операции возможно проведение неoadьювантной химиотерапии (НАХТ), позволяющей в дальнейшем достичь выполнения большего процента оптимальных циторедукций, меньшей кровопотери и улучшения качества жизни [4, 5].

Однако вопрос о значении НАХТ в лечении распространенных стадий РЯ остается нерешенным. Данные клинических исследований относительно эффективности применения НАХТ очень противоречивы [6]. В ряде работ авторы предлагают определять различные показатели для оценки эффективности НАХТ при РЯ, однако способов оценивания, основанных на комплексе клинических и молекулярно-генетических параметров, не обнаружено [7].

Основной причиной неэффективности стандартной химиотерапии рака является химиорезистентность опухолевых клеток. Она может быть первичной или формироваться в процессе лечения вследствие повышения экспрессии энергозависимых транспортёров лекарств, осуществляющих выброс цитостати-

ческих препаратов из опухолевых клеток [8, 9]. Центральную роль в развитии множественной лекарственной устойчивости играет повышенный выход препарата на основе АТФ-связывающих кассетных белков-транспортеров (ABC-белков), что приводит к снижению накопления препаратов внутри раковых клеток и снижению эффективности воздействия [10]. ABCB1 отчетливо коррелирует с худшей чувствительностью к химиотерапии и временем до прогрессирования заболевания [11].

Существенную роль в формировании резистентности / чувствительности опухолевых клеток к отдельным химиопрепаратам играют гены монорезистентности, в частности ERCC1 и TOP2A (топоизомераза 2-альфа) [12]. Однако данные относительно корреляции уровня экспрессии ERCC1, белка эксцизионной репарации, и клинической эффективности платиновых препаратов неоднозначны [13]. Авторы ряда работ доказывают, что препараты платины более эффективны при дефиците функции эксцизионной репарации [14, 15]. S. Lee et al. такую зависимость не выявили [16], С.Н. Kang et al. показали обратное [17]. Прогнозирование эффективности химиотерапии РЯ с использованием уровня экспрессии ERCC1 остаётся до конца не решённой задачей, поэтому до настоящего времени этот маркер рутинно в клинике не используется [18].

Белковый продукт гена TOP2A – топоизомераза 2A – является ферментом, участвующим в изменении структуры хроматина в процессе репликации ДНК [19]. TOP2A играет ключевую роль в стабильности ДНК и представляет собой одну из мишеней химиотерапевтических агентов, таких как этопозид и антрациклины, которые связываются с комплексом «ДНК – топоизомераза 2A» и тем самым тормозят митотическую активность клеток [20, 21]. Данных о прогностической роли TOP2A при раке яичников мало, и они разнородные. Это в основном связано с использованием различных методов обнаружения экспрессии TOP2A, таких как иммуногистохимия, полимеразная цепная реакция в реальном времени и флуоресцентная гибридизация [22].

Цель исследования. Оценка связи экспрессии генов лекарственной устойчивости в

опухолевой ткани больных раком яичников после проведения неoadъювантной химиотерапии с клинико-патологическими параметрами заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены 26 больных РЯ III–IV стадий с морфологически верифицированным диагнозом, которые находились на лечении в Областном клиническом онкологическом диспансере г. Ульяновска с 2015 по 2019 г. Больные давали письменное добровольное информированное согласие на проведение лечения; все исследования выполнялись в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2013). Пациенткам проводилась неoadъювантная стандартная химиотерапия по схеме AP от 2 до 4 курсов с интервалом 3 нед., затем циторедуктивная операция и адъювантная химиотерапия.

Материалом для исследования служили парные образцы условно нормальной и опухолевой ткани яичников, полученные во время операции, зафиксированные в стабилизирующем РНК растворе IntactRNA (ООО «Евроген», г. Москва) и сохраненные при температуре -80°C . Тотальная РНК выделялась методом гуанидин-тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции по P. Chomczynski & N. Sacchi (2006) [23] с использованием реагента Extract RNA (ООО «Евроген»). Для получения кДНК на матрице РНК проводилась реакция обратной транскрипции на амплификаторе нуклеиновых кислот CFX96 (BioRad, США) с использованием фермента обратной транскриптазы вируса лейкемии мышей MMLV-ревертазы, случайных праймеров (random hexamer) и компонентов набора MMLV RT Kit («Евроген»). Уровень экспрессии генов ABCB1, ERCC1, TOP2A оценивался методом количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) на амплификаторе CFX96.

Использовались пары зондов и праймеров (TaqMan® Gene Expression Assay) производства ThermoScientific (США). Для нормализации данных в качестве генов-рефери выбраны гены 18S (Hs99999901_s1) и GAPDH (Hs03929097_g1). Уровень экспрессии каждого целевого гена нормализовался по отношению к экспрессии генов-рефери и нормальной ткани. Относительная экспрессия генов

рассчитывалась с помощью метода Pfaffl и выражалась в условных единицах [24].

Больные были разделены на группы по

клинико-патологическим параметрам (табл. 1). В представленных группах оценивался уровень экспрессии исследуемых генов.

Таблица 1
Table 1

Основные клинико-патологические параметры больных раком яичников
Main clinical and pathological parameters of ovarian cancer patients

Клинико-патологический параметр Clinical and pathological parameters		Количество больных (n=26), абс. (%) Number of patients (n=26), absolute value (%)
Возраст Age	≤60 лет ≤60 years old	12 (46,2)
	>60 лет >60 years old	14 (53,8)
Размер опухоли Tumor size	T ₃	18 (69,2)
	T ₄	8 (30,8)
Отдаленное метастазирование Distant metastasis	M ₀	17 (65,4)
	M ₁	9 (34,6)
Безрецидивный период Relapse-free period	≤12 мес. ≤12 months	16 (62)
	>12 мес. >12 months	10 (38,5)
Уровень СА-125 после НАХТ CA-125 level after NACHT	≤35 ед./мл ≤35 U/ml	11 (42)
	>35 ед./мл >35 U/ml	15 (58)

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Для каждой выборки вычислялись среднее арифметическое и средняя квадратичная ошибка. Значимость различий между исследуемыми группами оценивалась с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Корреляционная связь между параметрами анализировалась с применением коэффициента Спирмена. Для анализа общей и безрецидивной выживаемости использовались кривые выживаемости по методу Каплана–Майера. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты оценки связи относительной экспрессии исследуемых генов с основными клинико-патологическими параметрами представлены в

табл. 2. Установлена связь между уровнем экспрессии гена ABCB1 и возрастом пациентов: у больных до 60 лет уровень экспрессии этого гена оказался достоверно выше ($p=0,03$). С экспрессией ABC-транспортеров связан менструальный статус, который во многом является функцией возраста. В исследовании L. Moureau-Zabotto et al. отмечена более высокая экспрессия ABCB1 у больных с сохраненным менструальным циклом [25]; Н.В. Литвяков наблюдал подобную зависимость у больных раком молочной железы [26]. Значимая связь между уровнем экспрессии генов ERCC1 и TOP2A и возрастом больных не выявлена.

Также не установлена связь изучаемых генов в опухоли с ее размером и отдаленным метастазированием. Уровень экспрессии генов TOP2A и ABCB1 у больных с рецидивами и

без них достоверно не отличался. Достоверно выше оказался уровень экспрессии ERCC1 у больных с рецидивами, возникшими до года, по сравнению с безрецидивным течением. Это согласуется с клиническими исследованиями, в которых показано, что низкий уровень экс-

прессии ERCC1 благоприятно влияет на показатели выживаемости. Препараты платины, используемые при химиотерапии, демонстрируют более высокую активность при дефиците функции эксцизионной репарации, т.е. при низком уровне ERCC1 [14, 15].

Таблица 2
Table 2

Уровень экспрессии генов в опухоли после НАХТ в зависимости от основных клинико-патологических параметров (M±m)

The level of gene expression in the tumor after NACT depending on the main clinical and pathological parameters (M±m)

Клинико-патологический параметр Clinical and pathological parameter		ERCC1	TOP2A	ABCBI
Возраст Age	≤60 лет ≤60 years old	1,90±0,64	1,95±0,62	2,22±0,76
	>60 лет >60 years old	1,33±0,46	1,20±0,45	1,05±0,69
	p-value	p=0,44	p=0,34	p=0,03
Размер опухоли Tumor size	T ₃	1,48±0,47	1,21±0,39	1,59±0,65
	T ₄	1,86±0,68	2,30±0,84	1,58±0,88
	p-value	p=0,66	p=0,33	p=0,87
Отдаленное метастазирование Distant metastasis	M ₀	1,56±0,49	1,25±0,41	1,55±0,69
	M ₁	1,66±0,63	2,12±0,77	1,68±0,78
	p-value	p=0,98	p=0,33	p=0,69
Безрецидивный период Relapse-free period	≤12 мес. ≤12 months	2,75±0,51	1,56±0,48	1,57±0,72
	>12 мес. >12 months	0,90±0,28	1,54±0,63	1,63±0,71
	p-value	p=0,01	p=0,62	p=0,3
Уровень СА-125 после НАХТ CA-125 level after NACT	≤35 ед./мл ≤35 U/ml	0,56±0,28	0,67±0,5	0,71±0,35
	>35 ед./мл >35 U/ml	1,92±0,34	1,69±0,67	1,31±0,74
	p-value	p=0,04	p=0,28	p=0,77

Примечание. P-value – показатель достоверности различий данных в сравниваемых группах.

Note. P-value is a certainty index of data differences in compared groups.

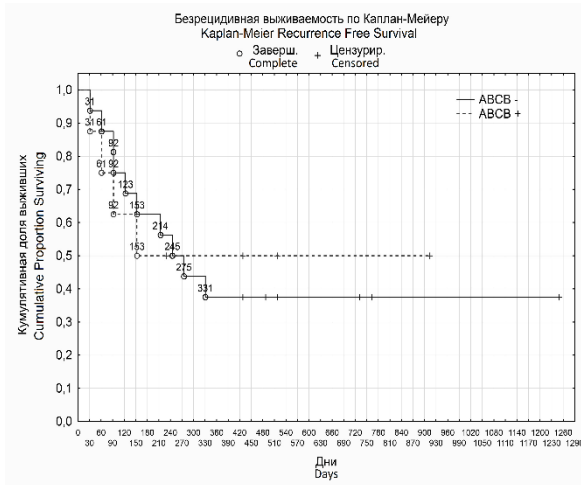
При сравнении экспрессии исследуемых генов после НАХТ в группах больных с нормальным (до 35 ед./мл) и высоким уровнем СА-125 достоверное отличие обнаружено только по ERCC1. У больных с нормальным значением СА-125 уровень экспрессии

ERCC1 был ниже. Корреляционный анализ выявил достоверную положительную связь между уровнем онкомаркера СА-125 и экспрессией ERCC1 (по Спирмену; $r=0,495$). В исследовании I. Chebouti et al. установлена ко-экспрессия уровня ERCC1 в циркулирующих

опухолевых клетках и CA-125, которая сопровождалась уменьшением безрецидивного периода [27]. В нашей работе уровень экспрессии ERCC1 у больных с ранними рецидивами также был выше, что может быть связано с устойчивостью к химиотерапии на основе

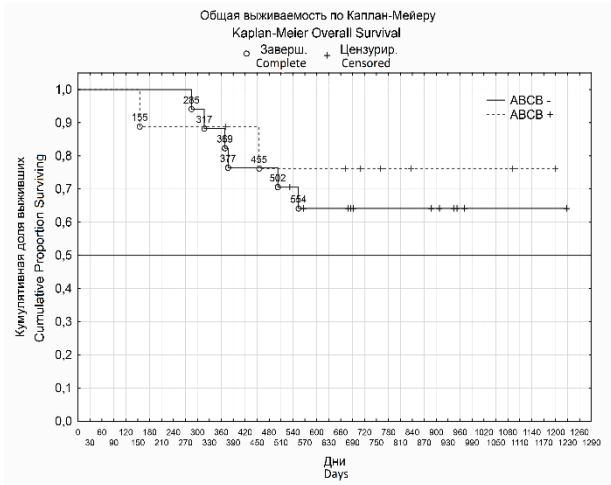
препаратов платины [28].

Также был проведен анализ связи экспрессии исследуемых генов с общей и безрецидивной выживаемостью больных (рис. 1). Однако достоверной связи установлено не было.



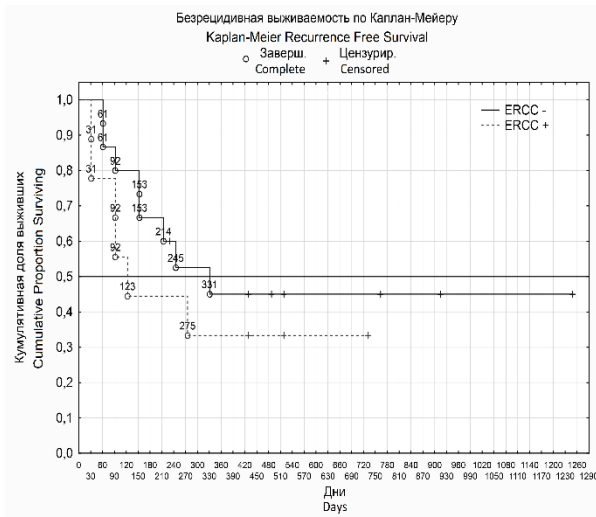
A (p=0,89)

A (p=0,89)



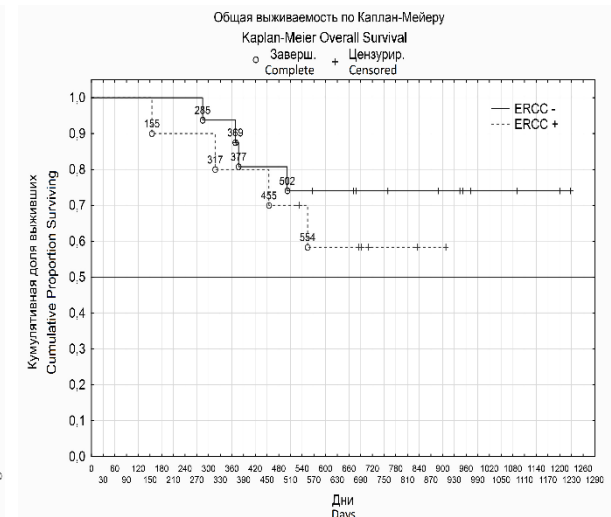
Б (p=0,6)

В (p=0,6)



В (p=0,39)

С (p=0,39)



Г (p=0,45)

Д (p=0,45)

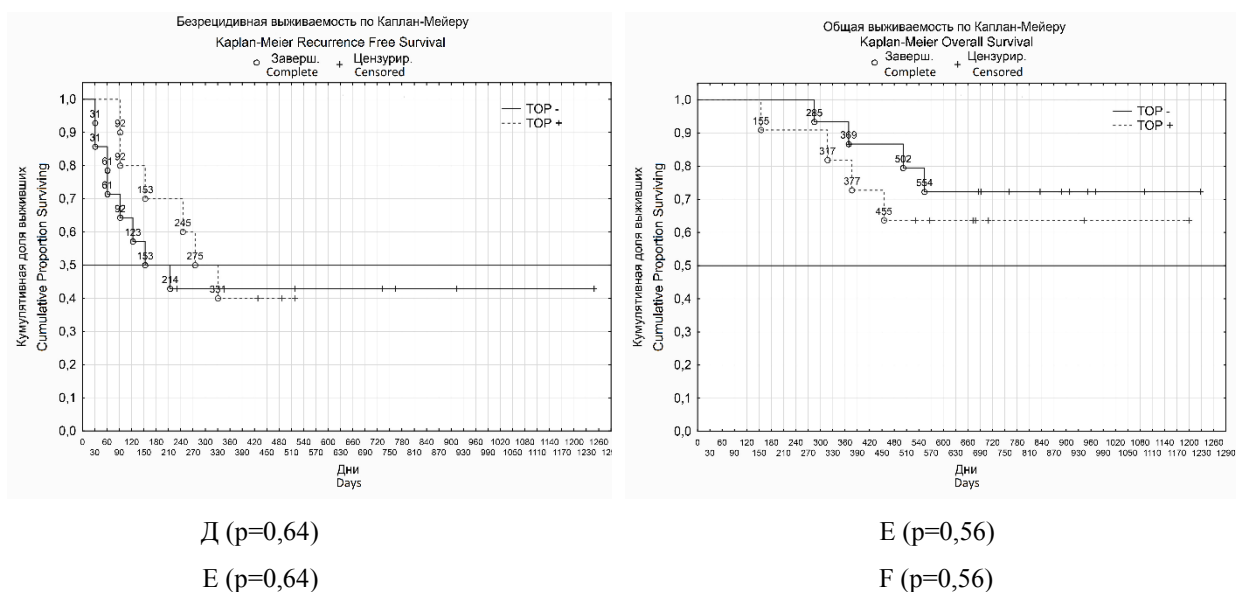


Рис. 1. Графики общей и безрецидивной выживаемости больных с раком яичников после НАХТ с экспрессией (пунктирные линии) и без нее (сплошные линии) следующих генов: ABCB1 (А, Б), ERCC1 (В, Г), TOP 2А (Д, Е).

Примечание. p – уровень статистической значимости по log-rank test

Fig. 1. Graphs of the overall and relapse-free survival of patients with ovarian cancer after NACHT with expression (dashed lines) and without expression (solid lines) of the following genes: ABCB1 (A, B), ERCC1 (C, D), TOP 2A (E, F).

Note. P is the statistical significance level according to log-rank test

Заключение. В результате исследования установлено, что экспрессия генов лекарственной устойчивости в опухолевой ткани больных раком яичников после проведения неoadъювантной химиотерапии слабо коррелирует с основными клинико-патологическими параметрами. Статистически значимой оказалась лишь связь уровня экспрессии гена ABCB1 с возрастом пациентов и уровнем экспрессии гена ERCC1 с рецидивом заболевания и уровнем CA-125.

Анализ связи экспрессии исследуемых генов с общей и безрецидивной выживаемостью больных достоверных различий не показал.

Существует мнение, что путь от экспрессии гена до синтеза белка длинный и может прерваться на различных этапах. По уровню экспрессии мРНК гена трудно судить об уровне белка в клетке и об активности развития лекарственной устойчивости к химиопрепаратам [13].

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ (МК-3196.2018.7).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Momenimovahed Z., Tiznobaik A., Taheri S., Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int. J. Womens Health.* 2019; 11: 287–299.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
3. Wenham R.M. Ovarian cancer: a bright future. *Cancer Control.* 2011; 18: 4–5.

4. *Morimoto A., Nagao S., Kogiku A.* A preoperative low cancer antigen 125 level (<25.8 mg/dL) is useful criterion to determine the optimal timing of interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2016; 46 (6): 517–521.
5. *Ledermann J.A., Raja F.A.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (6): 24–32.
6. *Солопова А.Е., Чащин А.А., Солопова А.Г., Гуров С.Н., Макацария А.Д.* Неoadьювантная химиотерапия рака яичников. Современные возможности и критерии отбора пациенток. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016; 2: 44–54.
7. *Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Иванова А.А.* Асцит как предмет исследований при раке яичников. *Сибирский онкологический журнал.* 2019; 18 (1): 116–123.
8. *Schinkel A.H., Jonker J.W.* Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003; 55 (1): 3–29.
9. *Юмов Е.Ю., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Полищук Т.В.* Экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости и монорезистентности при немелкоклеточном раке легкого. *Сибирский онкологический журнал.* 2014; 61 (1): 16–22.
10. *Pan S.T., Li Z.L., He Z.X., Qiu J.X., Zhou S.F.* Molecular mechanisms for tumour resistance to chemotherapy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2016; 43 (8): 723–737.
11. *Seborova K., Vaclavikova R., Soucek P.* Association of ABC gene profiles with time to progression and resistance in ovarian cancer revealed by bioinformatics analyses. *Cancer Med.* 2019; 00: 1–11.
12. *Цыганов М. М.* Оценка прогностической значимости экспрессии генов монорезистентности в опухоли больных немелкоклеточным раком легкого после предоперационной химиотерапии. *Вопросы онкологии.* 2017; 1: 122–127.
13. *Бозуш Т.А., Стенина М.Б., Бозуш Е.А., Заркуа В.Т., Калюжный С.А., Мамичев И.А., Тюляндина А.С., Тюляндин С.А.* Количественные показатели экспрессии ERCC1 в ткани серозного рака яичников и эффективность I линии химиотерапии с включением препаратов платины. *Антибиотики и химиотерапия.* 2018; (1-2): 24–31.
14. *D'Incalci M., Galmarini C.M.* Predicting cisplatin and trabectedin drug sensitivity in ovarian and colon cancers. *Mol. Cancer Ther.* 2008; 7 (1): 10–18.
15. *Хохлова С.В., Черкасова М.В., Орел Н.Ф., Лимарева С.В., Базаева И.Я., Горбунова В.А.* Каким больным раком яичника показана комбинация трабектедина с пегилированным липосомальным доксорубицином. *Вестник РАМН.* 2013; 11: 115–121.
16. *Lee S.M., Falzon M., Blackhall F.* Randomized prospective biomarker trial of ercc1 for comparing platinum and nonplatinum therapy in advanced non-small-cell lung cancer: ERCC1 trial (ET). *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (4): 402–411.
17. *Kang C.H., Jang B.G., Kim D.W.* The prognostic significance of ERCC1, BRCA1, XRCC1, and betaIII-tubulin expression in patients with non-small cell lung cancer treated by platinum- and taxane-based neoadjuvant chemotherapy and surgical resection. *Lung Cancer.* 2010; 68 (3): 478–483.
18. *Бозуш Т.А., Попова А.С., Дудко Е.А., Бозуш Е.А., Тюляндина А.С., Тюляндин С.А.* ERCC1 как маркер резистентности рака яичников к препаратам платины. *Антибиотики и химиотерапия.* 2015; 60 (3–4): 42–50.
19. *Северин С.Е.* Биологическая химия. Москва; 2011. 624.
20. *Li D., Yuan Z., Chen S., Zhang C., Song L., Gao C., Chen Y., Tan C., Jiang Y.* Synthesis and biological research of novel azaacridine derivatives as potent DNA-binding ligands and topoisomerase II inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2017; 25 (13): 3437–3446.
21. *Konecny G.E., Pauletti C., Untch M., Wang H.-J., Modus V., Kulin W., Thomssen C., Harbeck N., Wang L., Apple S., Janicke F., Slamon D.J.* Association between HER2, TOP2A, and response to anthracycline-based preoperative chemotherapy in high-risk primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 120: 481–489.
22. *Ghisoni E., Maggiorotto F., Borella F., eds.* TOP2A as marker of response to pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in epithelial ovarian cancers. *Journal of Ovarian Research.* 2019; 12: 17.
23. *Chomczynski P., Sacchi N.* The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nat. Protoc.* 2006; 1 (2): 581–585.
24. *Pfaffl M.W.* A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic acids research.* 2001; 9 (9): 45.

25. Moureau-Zabotto L., Ricci S., Lefranc J.P., Coulet F., Genestie C., Antoine M., Uzan S., Lotz J.P., Touboul E., Lacave R. Prognostic impact of multidrug resistance gene expression on the management of breast cancer in the context of adjuvant therapy based on a series of 171 patient. *Br. J. Cancer*. 2006; 94 (4): 473–480.
26. Литвяков Н.В. Регуляция экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы при проведении неoadъювантной химиотерапии: дис. ... д-ра биол. наук. Томск; 2014. 237.
27. Chebouti I., Kuhlmann J.D., Buderath P. ERCC1-expressing circulating tumor cells as a potential diagnostic tool for monitoring response to platinum-based chemotherapy and for predicting post-therapeutic outcome of ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017; 8 (15): 24303–24313.
28. Du P., Wang Y., Chen L., Gan Y., Wu Q. High ERCC1 expression is associated with platinum-resistance, but not survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2016; 12 (2): 857–862.

Поступила в редакцию 11.08.2019; принята 01.11.2019.

Авторский коллектив

Полуднякова Людмила Викторовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 4321017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ya.mila-33@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1320-9287>.

Долгова Динара Ришатовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 4321017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>.

Антонеева Инна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 4321017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: antoneevaii@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Абакумова Татьяна Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 4321017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: taty-abakumova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7559-5246>.

Колодий Ирина Олеговна – студентка 4 курса медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 4321017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: irina_kolodiy@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8623-6027>.

Образец цитирования

Полуднякова Л.В., Долгова Д.Р., Антонева И.И., Абакумова Т.В., Колодий И.О. Уровень экспрессии генов лекарственной устойчивости в опухоли больных раком яичников после неoadъювантной химиотерапии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 63–73. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-63-73.

EXPRESSION LEVEL OF DRUG RESISTANCE GENES IN THE TUMOR OF OVARIAN CANCER PATIENTS AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

L.V. Poludnyakova, D.R. Dolgova, I.I. Antoneeva, T.V. Abakumova, I.O. Kolodiy

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The purpose of the paper is to evaluate the relationship between the expression of drug resistance genes in the tumor tissue of patients with ovarian cancer after neoadjuvant chemotherapy (NACT) with clinical and pathological disease parameters.

Materials and Methods. The study included 26 patients with ovarian cancer who had undergone NACT according to the AP scheme. The authors used paired samples of normal and tumor ovarian tissue as material for their study. The expression level of ABCB1, ERCC1, and TOP2A genes was evaluated by real-time PCR.

Results. It was found out that in patients under 60 years of age, the level of ABCB1 expression is higher than in patients over 60. ERCC1 and TOP2A expression in different age groups was the same. The linkage between the studied genes, tumor size and metastasis was not discovered. TOP2A and ABCB1 expression levels in patients with and without relapses did not differ significantly. In patients with relapses, the level of ERCC1 expression is higher than in patients without relapses. In patients with a normal CA-125 value, the level of ERCC1 expression is lower than in patients with a high CA-125 value. An analysis of the linkage between the expression of the studied genes and the general and relapse-free patient survival did not give significant results.

Conclusion. The level of ABCB1 expression is associated with the patients' age, while the level of ERCC1 expression is connected with disease recurrence and CA-125. In general, the expression of the studied genes weakly correlates with the main clinical and pathological disease parameters.

Keywords: ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, expression, drug resistance genes ABCB1, ERCC1, TOP2A.

This work was supported by a grant of RF President (MK-3196.2018.7).

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

References

1. Momenimovahed Z., Tiznobaik A., Taheri S., Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int. J. Womens Health.* 2019; 11: 287–299.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
3. Wenham R.M. Ovarian cancer: a bright future. *Cancer Control.* 2011; 18: 4–5.
4. Morimoto A., Nagao S., Kogiku A. A preoperative low cancer antigen 125 level (<25.8 mg/dL) is useful criterion to determine the optimal timing of interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2016; 46 (6): 517–521.
5. Ledermann J.A., Raja F.A. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (6): 24–32.
6. Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Gurov S.N., Makatsariya A.D. Neoadjuvantnaya khimioterapiya raka yaichnikov. Sovremennye vozmozhnosti i kriterii otbora patsientok [Neoadjuvant chemotherapy for epithelial ovarian cancer. Modern methods and patients' selection criteria]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2016; 2: 44–54 (in Russian).
7. Villert A.B., Kolomiets L.A., Yunusova N.V., Ivanova A.A. Astsit kak predmet issledovaniy pri rake yaichnikov [Ascites as a subject of studies in ovarian cancer]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2019; 18 (1): 116–123 (in Russian).
8. Schinkel A.H., Jonker J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003; 55 (1): 3–29.
9. Yumov E.Yu., Tsyganov M.M., Litvyakov N.V., Polishchuk T.V. Ekspressiya genov mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivosti i monorezistentnosti pri nemelkokletochnom rake legkogo [Expression of multiple-drug-resistance-genes and monoresistance genes in non-small-cell lung cancer]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2014; 61 (1): 16–22 (in Russian).
10. Pan S.T., Li Z.L., He Z.X., Qiu J.X., Zhou S.F. Molecular mechanisms for tumour resistance to chemotherapy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2016; 43 (8): 723–737.
11. Seborova K., Vaclavikova R., Soucek P. Association of ABC gene profiles with time to progression and resistance in ovarian cancer revealed by bioinformatics analyses. *Cancer Med.* 2019; 00: 1–11.
12. Tsyganov M. M. Otsenka prognosticheskoy znachimosti ekspressii genov monorezistentnosti v opukholi bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo posle predoperatsionnoy khimioterapii [Prognostic significance of monoresistance gene expression in tumors of patients with non-small-cell lung cancer after preoperative chemotherapy]. *Voprosy onkologii.* 2017; 1: 122–127 (in Russian).

13. Bogush T.A., Stenina M.B., Bogush E.A., Zarkua V.T., Kalyuzhnyy S.A., Mamichev I.A., Tyulyandina A.S., Tyulyandin S.A. Kolichestvennye pokazateli ekspressii ERCC1 v tkani seroznogo raka yaichnikov i effektivnost' I linii khimioterapii s vklyucheniem preparatov platiny [Quantitative indices of ERCC1 expression in serous ovarian cancer tissue and efficacy of first-line platinum-based chemotherapy]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2018; (1-2): 24–31 (in Russian).
14. D'Incalci M., Galmarini C.M. Predicting cisplatin and trabectedin drug sensitivity in ovarian and colon cancers. *Mol. Cancer Ther.* 2008; 7 (1): 10–18.
15. Khokhlova S.V., Cherkasova M.V., Orel N.F., Limareva S.V., Bazaeva I.Ya., Gorbunova V.A. Kakim bol'nym rakom yaichnika pokazana kombinatsiya trabektedina s pegilirovannym liposomal'nym doksorubitsinom [What patients with ovarian cancer need a combination of trabectedine with pegylated liposomal doxorubicin]. *Vestnik RAMN*. 2013; 11: 115–121 (in Russian).
16. Lee S.M., Falzon M., Blackhall F. Randomized prospective biomarker trial of ercc1 for comparing platinum and nonplatinum therapy in advanced non-small-cell lung cancer: ERCC1 trial (ET). *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (4): 402–411.
17. Kang C.H., Jang B.G., Kim D.W. The prognostic significance of ERCC1, BRCA1, XRCC1, and betaIII-tubulin expression in patients with non-small cell lung cancer treated by platinum- and taxane-based neoadjuvant chemotherapy and surgical resection. *Lung Cancer*. 2010; 68 (3): 478–483.
18. Bogush T.A., Popova A.S., Dudko E.A., Bogush E.A., Tyulyandina A.S., Tyulyandin S.A. ERCC1 kak marker rezistentnosti raka yaichnikov k preparatam platiny [ERCC1 as a marker of ovarian cancer resistance to platinum drugs]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2015; 60 (3–4): 42–50 (in Russian).
19. Severin S.E. *Biologicheskaya khimiya* [Biological chemistry.]. Moscow; 2011. 624 (in Russian).
20. Li D., Yuan Z., Chen S., Zhang C., Song L., Gao C., Chen Y., Tan C., Jiang Y. Synthesis and biological research of novel azaacridine derivatives as potent DNA-binding ligands and topoisomerase II inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2017; 25 (13): 3437–3446.
21. Konecny G.E., Pauletti C., Untch M., Wang H.-J., Modus V., Kulin W., Thomssen C., Harbeck N., Wang L., Apple S., Janicke F., Slamon D.J. Association between HER2, TOP2A, and response to anthracycline-based preoperative chemotherapy in high-risk primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 120: 481–489.
22. Ghisoni E., Maggiorotto F., Borella F., eds. TOP2A as marker of response to pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in epithelial ovarian cancers. *Journal of Ovarian Research*. 2019; 12: 17.
23. Chomeczynski P., Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nat. Protoc.* 2006; 1 (2): 581–585.
24. Pfaffl M.W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic acids research*. 2001; 9 (9): 45.
25. Moureau-Zabotto L., Ricci S., Lefranc J.P., Coulet F., Genestie C., Antoine M., Uzan S., Lotz J.P., Touboul E., Lacave R. Prognostic impact of multidrug resistance gene expression on the management of breast cancer in the context of adjuvant therapy based on a series of 171 patients. *Br. J. Cancer*. 2006; 94 (4): 473–480.
26. Lityakov N.V. *Regulyatsiya ekspressii genov mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivosti v opukholi molochnoy zhelezy pri provedenii neoad'yuvantnoy khimioterapii* [Regulation of multidrug resistance gene expression in breast tumors under neoadjuvant chemotherapy]: dis. ... d-ra biol. nauk. Tomsk; 2014. 237 (in Russian).
27. Chebouti I., Kuhlmann J.D., Buderath P. ERCC1-expressing circulating tumor cells as a potential diagnostic tool for monitoring response to platinum-based chemotherapy and for predicting post-therapeutic outcome of ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017; 8 (15): 24303–24313.
28. Du P., Wang Y., Chen L., Gan Y., Wu Q. High ERCC1 expression is associated with platinum-resistance, but not survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2016; 12 (2): 857–862.

Received 11 August 2019; Accepted 01 November 2019.

Information about the authors

Poludnyakova Lyudmila Viktorovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 4321017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ya.mila-33@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1320-9287>.

Dolgova Dinara Rishatovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 4321017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>.

Antoneeva Inna Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Oncology and Radiation Diagnostics, Ulyanovsk State University. 4321017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: antoneevaii@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Abakumova Tat'yana Vladimirovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 4321017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: taty-abakumova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7559-5246>.

Kolodiy Irina Olegovna, 4th-year Student, Medical Department, Ulyanovsk State University. 4321017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: irina_kolodiy@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8623-6027>.

For citation:

Poludnyakova L.V., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Abakumova T.V., Kolodiy I.O. Uroven' ekspressii genov lekarstvennoy ustoychivosti v opukholi bol'nykh rakom yaichnikov posle neoad'yuvantnoy khimioterapii [Expression level of drug resistance genes in the tumor of ovarian cancer patients after neoadjuvant chemotherapy]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 63–73. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-63-73.

УДК 616.6-082

DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-74-81

МИКРОБИОМ МОЧИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СТАБИЛЬНОСТЬ КОЛЛОИДНЫХ СВОЙСТВ У БОЛЬНЫХ УРОЛИТИАЗОМ

А.В. Четвериков¹, Е.Т. Голощапов², Е.С. Белозеров³

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», г. Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Цель работы – изучить взаимосвязь микробиома мочи и структуры белка Тамма–Хорсфалла (БТХ) при уролитиазе, а также возможность их коррекции у больных с рецидивирующим течением заболевания.

Материалы и методы. Клинико-лабораторный анализ проведен у 273 пациентов с мочекаменной болезнью, в т.ч. у 144 (52,8 %) мужчин и 129 (47,2 %) женщин возрастной группы 21–76 лет. Среди наблюдаемых пациентов у 142 (52,1 %) определен первичный уролитиаз, 131 (47,9 %) больной имел рецидивирующее течение, односторонний процесс отмечался у 210 (76,3 %) чел., билатеральный – у 63 (23,7 %).

В рамках исследования из общего числа пациентов были отобраны 12 больных с рецидивирующим течением уролитиаза для проведения комплексной противорецидивной терапии, среди которых 7 (58,3 %) мужчин и 5 (41,7 %) женщин в возрасте 37–52 лет. У 3 (25 %) пациентов имело место спонтанное отхождение конкрементов после литокинетической терапии, 9 пациентов – после перенесенного оперативного лечения (8 пациентов после КУЛТ, 1 пациент после ПНЛТ), все пациенты имели длительность заболевания ≥3 лет. Контрольную группу составили 35 практически здоровых лиц.

Пациентам, наряду со стандартным клиническим исследованием, принятым в рутинной урологической практике, проводилось определение микробиоты мочевых камней и мочи с использованием газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГхМС) с определением микробных маркеров бактерий (в т.ч. анаэробных), вирусов, грибов. Для определения размеров и структуры комплексов БТХ использовали метод динамического светорассеивания при программируемом охлаждении пробы мочи.

Результаты. Моча больных уролитиазом, особенно при рецидивирующем течении, по данным метода ГхМС, характеризуется высокими показателями общей бактериальной нагрузки, что сопряжено с дисбалансом микробиоты и нарушением структуры БТХ, являющегося основным стабилизатором коллоидных свойств мочи.

Выводы. На основании полученных в результате исследования данных можно говорить о наличии прямой корреляционной связи между уровнем общей бактериальной нагрузки и размерами комплексов БТХ. Использование комплексной противорецидивной терапии позволяет снизить показатели общей бактериальной нагрузки мочи, что приводит к повышению стабильности молекулы БТХ и позволяет уменьшить частоту рецидивов мочекаменной болезни.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, уролитиаз, коррекция микробиоты при уролитиазе, микробиота мочи, белок Тамма–Хорсфалла.

Введение. Ранее проведенные нами исследования показали [1, 2], что в стране на фоне роста общей заболеваемости населения и заболеваемости мочеполовой системы прослеживается рост показателей инцидентности и превалентности мочекаменной болезни. Показатели первичной заболеваемости и распро-

страненности в Санкт-Петербурге выше, чем показатели по Северо-Западному федеральному округу, уровень которых в свою очередь превышает таковые по Российской Федерации. При этом заболеваемость мочекаменной болезнью в Санкт-Петербурге характеризуют следующие показатели:

- среди больных 98,1 % составляет взрослое население: на возрастную группу 30–59 лет приходится 78 % больных;
- имеют место весенний и осенний подъемы регистрации больных;
- больные мочекаменной болезнью составляют 29 % пациентов урологического стационара;
- среди госпитализированных мужчин чаще встречаются пациенты возрастной группы 40–49 лет, среди женщин – 50–59 лет.

Среди удаленных мочевых камней в 82 % случаев были кальциевые, в 9 % – струвитные, в 7 % – мочекислые, в 2 % – цистиновые; среди кальциевых камней 88 % были представлены оксалатами кальция, 8 % – фосфатами кальция и 4 % – смешанными вариантами.

У пациентов, госпитализированных в урологический стационар по поводу мочекаменной болезни, инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей диагностированы по данным клинической картины в 53,8 % случаев, при проведенном тщательном клинико-лабораторном обследовании с использованием стандартных бактериологических методов – в 82,8 % случаев и при использовании газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГхМС), выполненной в лицензированной специализированной лаборатории, – в 100 % случаев. При этом микробные маркеры 57 представителей бактерий, вирусов и грибов методом ГхМС выявляются во всех химических видах мочевых камней с существенным отличием по количественным показателям в зависимости от характеристики микробиоты мочи.

Исследованиями последних лет в патогенезе уролитиаза установлена роль инфекционного фактора, введено понятие «инфекционные камни» [3, 4], показана роль белка Тамма–Хорсфалла (уромодулина) как основного стабилизатора коллоидных свойств мочи, обладающего протективными свойствами в отношении уропатогенов [5, 6]. Также доказано, что в процессе камнеобразования происходит нарушение гемодинамики в виде гиповолемии различного генеза, изменений антикоагулянтной и фибринолитической активности крови [7, 8].

Однако до сих пор отсутствует единая концепция процессов литогенеза. Большин-

ство ученых считает, что мочекаменная болезнь является мультикомпонентным заболеванием [9–11], имеющим сложные многообразные механизмы развития и различные химические формы мочевых камней. Описано свыше 200 различных патологических состояний, которые могут сопровождаться образованием конкрементов в органах мочевой системы [12, 13].

Мы разделяем взгляд ученых, акцентирующих внимание на роли мочевой микробиоты, представляющей собой совокупность микроорганизмов, которые в норме и при патологии сосуществуют в мочевом тракте, участвуют в физиологических и патофизиологических реакциях [14–16]. Дисбаланс представителей микробиоты может быть одним из ключевых звеньев патогенеза мочекаменной болезни [17], воздействуя на который возможно повысить эффективность лечения и метафилактики заболевания.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь микробиома мочи и структуры белка Тамма–Хорсфалла (БТХ) при уролитиазе, а также возможность их коррекции у больных с рецидивирующим течением заболевания.

Материалы и методы. Клинико-лабораторный анализ проведен у 273 пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ), в т.ч. у 144 (52,8 %) мужчин и 129 (47,2 %) женщин возрастной группы 21–76 лет. Среди наблюдаемых пациентов у 142 (52,1 %) определен первичный уролитиаз, 131 (47,9 %) больной имел рецидивирующее течение, односторонний процесс диагностирован у 210 (76,3 %) чел., билатеральный – у 63 (23,7 %).

В рамках исследования из общего числа пациентов были отобраны 12 больных с рецидивирующим течением уролитиаза для проведения комплексной противорецидивной терапии: 7 (58,3 %) мужчин и 5 (41,7 %) женщин в возрасте 37–52 лет. У 3 (25 %) пациентов имело место спонтанное отхождение конкрементов после литокинетической терапии, 9 пациентов – после перенесенного оперативного лечения (8 пациентов после КУЛТ, 1 пациент после ПНЛТ), все пациенты имели длительность заболевания не менее 3 лет. Контрольную группу составили 35 практически здоровых лиц.

Пациентам, наряду со стандартным клиническим исследованием, принятым в рутинной урологической практике, проводилось определение микробиоты мочевых камней и мочи с использованием ГХМС с определением микробных маркеров бактерий (в т.ч. анаэробных), вирусов, грибов. Для определения размеров и структуры комплексов БТХ использовали метод динамического светорассеивания (ДСР) при программируемом охлаждении пробы мочи.

Результаты и обсуждение. Исследование мочи пациентов с уролитиазом, проведенное методом ГХМС, показало, что у всех пациентов заболевание протекает на фоне высо-

кого уровня общей бактериальной нагрузки, а микробиом представлен большой группой микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов): облигатными патогенами, факультативными и транзитными микроорганизмами. В моче здоровых людей из 57 изучаемых микробных маркеров не выявлено 26 (45,6 %).

Определено, что в моче группы контроля общая бактериальная нагрузка составляет 2362 ± 1125 к.ед., а моча пациентов с рецидивирующим уролитиазом характеризуется крайне высокой общей бактериальной нагрузкой, которая составила 82715 ± 20547 к.ед., в то время как у пациентов с первичным уролитиазом этот показатель ниже – 21419 ± 8017 к.ед. (рис. 1).

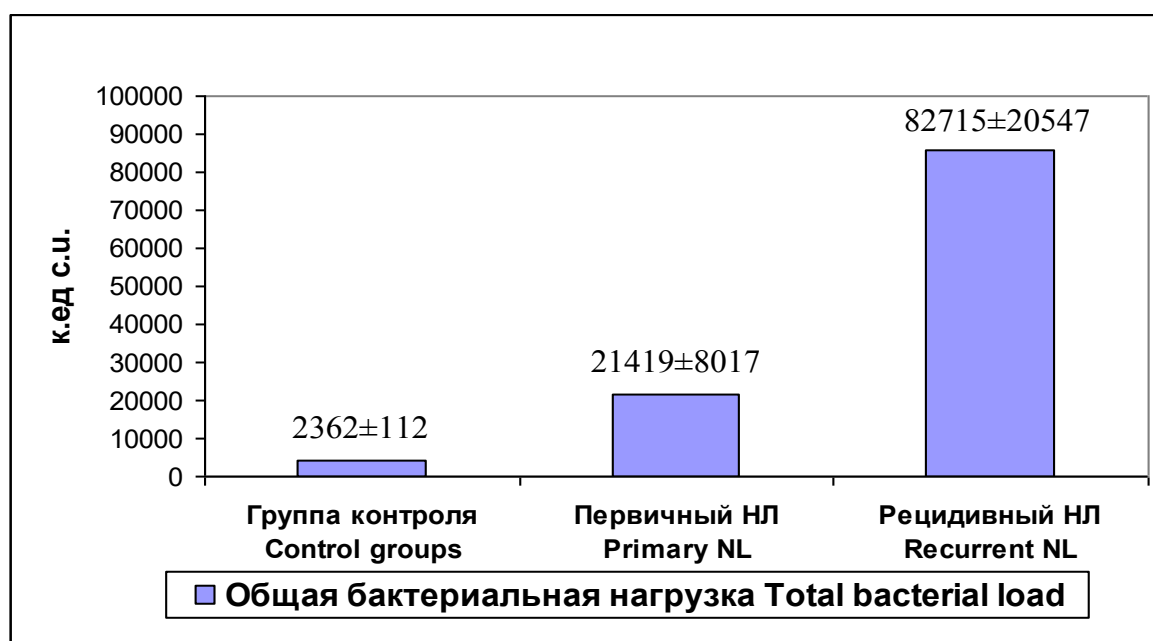


Рис. 1. Показатель общей бактериальной нагрузки в исследуемых группах (к.ед.)

Fig. 1. Total bacterial load in the studied groups (number of units)

Применив метод динамического светорассеивания, мы получили схожие результаты и определили, что у пациентов с первичным уролитиазом размер молекулы БТХ составляет $172,8 \pm 6,2$ нм, а у больных с рецидивирующим течением значительно больше – $1518,4 \pm 12,3$ нм, тогда как в контрольной группе – $111,4 \pm 4,8$ нм (рис. 2).

В качестве комплексной терапии мы применили следующую схему: амид никотиновой кислоты 250 мг 1 р./сут (длительность приема –

30 дней) + СМТ-терапия № 10 (длительность сеанса – 20 мин), через 5 дней к лечению добавили «Канефрон Н» по 2 драже 3 р./сут (длительность приема – 30 дней) + урологические сборы по 1/2 стакана 4 р./сут (длительность приема – 20 дней), спустя еще 10 дней добавили «Блемарен» (целевое рН 6,4–6,8) и спустя 5 дней – «Фуразидин» по 100 мг 3 р./сут в течение 10 дней с последующим снижением дозировки до 50 мг 3 р./сут в течение еще 5 дней (рис. 3).

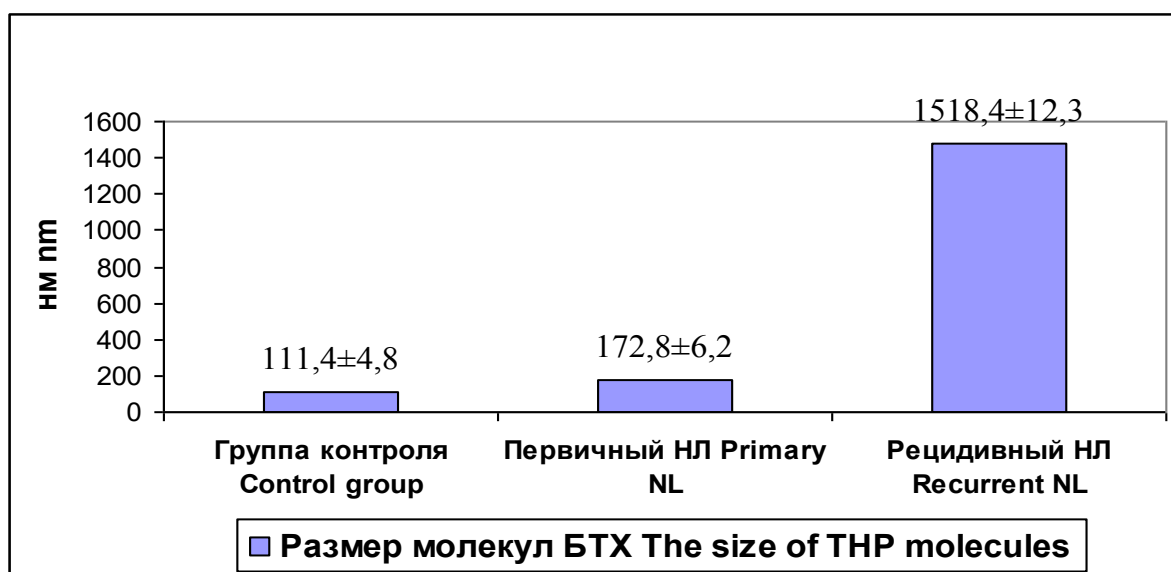


Рис. 2. Размер молекулы БТХ в исследуемых группах, нм

Fig. 2. TNP molecule size in the studied groups, nm

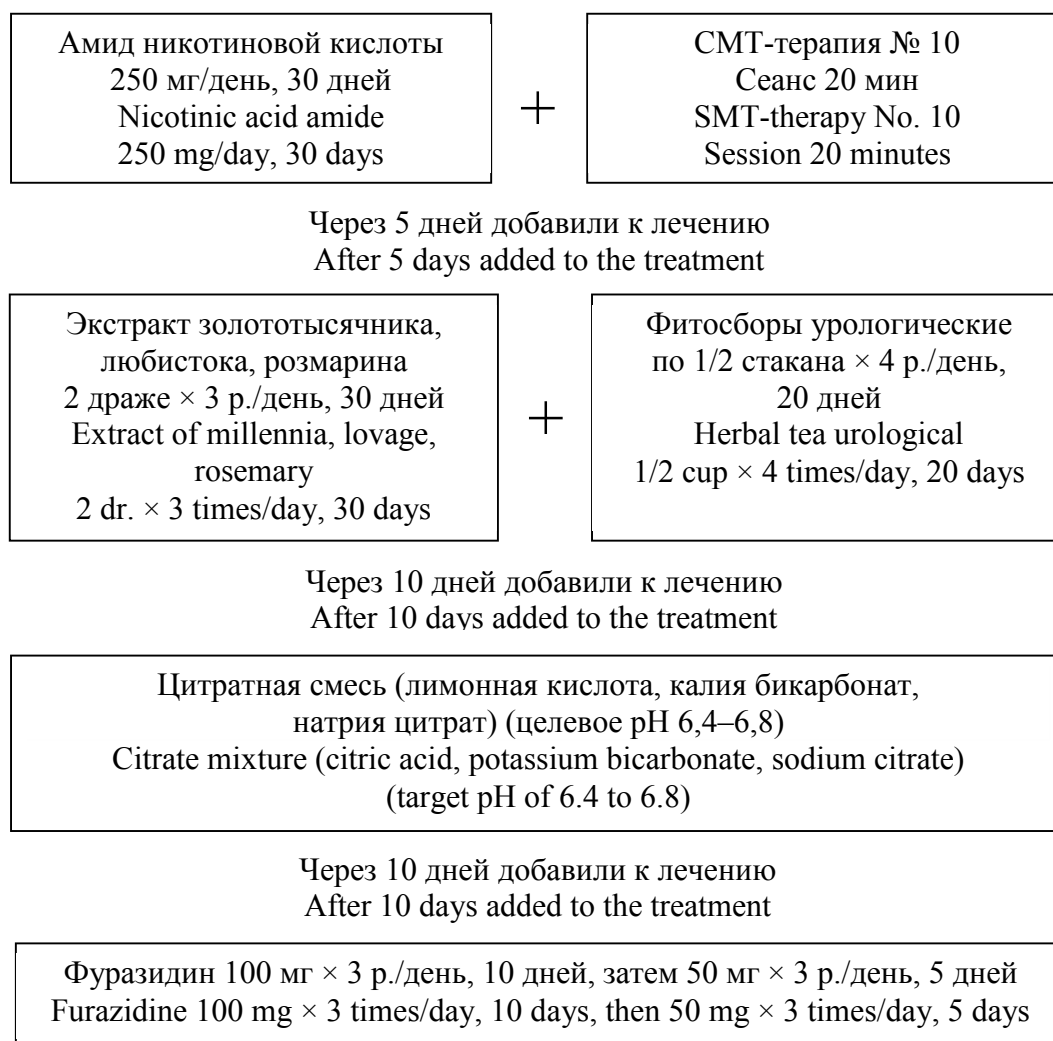


Рис. 3. Схема использованной комплексной противорецидивной терапии

Fig. 3. The scheme of complex anti-relapse therapy

После проведенного курса лечения по данным метода ГхМС отмечено статистически значимое снижение уровня общей бактериальной нагрузки до 6317 ± 239 к.ед., а по данным метода ДСР определено существенное уменьшение размеров комплексов БТХ до значений $177,6 \pm 6,4$ нм.

Выводы. На основании полученных в результате исследования данных можно гово-

рить о наличии прямой корреляционной связи между уровнем общей бактериальной нагрузки и размерами комплексов белка Тамма-Хорсфалла. Использование комплексной противорецидивной терапии позволяет снизить показатели общей бактериальной нагрузки мочи, что приводит к повышению стабильности молекулы БТХ и позволяет уменьшить частоту рецидивов мочекаменной болезни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Белозеров Е.С., Четвериков А.В. Инфекционный компонент мочекаменной болезни. Научный медицинский вестник. 2016; 2 (4): 17–27.
2. Четвериков А.В., Белозеров Е.С. К вопросу инфекционного фактора в генезе и течении мочекаменной болезни. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 2.
3. Miano R., Germani S., Vespasiani G. Stones and urinary tract infections. Urol. Int. 2007; 79 (suppl. 1): 32–36.
4. Чухловин А.Б., Эмануэль Ю.В., Напалкова О.В., Ланда С.Б., Эмануэль В.Л. Роль локальных инфекций в генезе мочекаменной болезни. Нефрология. 2011; 15 (3): 11–17.
5. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity and the normally sterile urinary tract. J. Am. Soc. Nephrol. 2007; 18 (11): 2810–2816.
6. Голощапов Е.Т., Лукичев Г.Б., Игнашов Ю.А. Особенности нарушения гемостаза и фибринолиза при различных клинических формах мочекаменной болезни. Урологические ведомости. 2013; 3 (1): 8–11.
7. Голощапов Е.Т., Глазунова Е.В., Савенкова Т.А. Профилактика камнеобразования при двустороннем рецидивирующем нефролитиазе. Нефрология. 2008; 12 (3): 89–94.
8. Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протоцак В.В. Метаболизм оксалата и роль oxalobacter formigenes в развитии мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология. 2013; 2: 68–72.
9. Голощапов Е.Т. Прогнозирование и доклиническая диагностика риска мочевого камнеобразования с использованием биофизических технологий. Урологические ведомости. 2016; 2: 11–15.
10. Балалаева И.Ю., Ширяева Л.И., Швырев А.П., Буданова М.В., Стольников Т.Г., Евтухова О.В. Частота и возможные причины мочекаменной болезни у детей и подростков с сахарным диабетом. Прикладные информационные аспекты медицины. 2016; 19 (4): 151–155.
11. Аляев Ю.Г., Руденко В.И. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью. Эффективная фармакотерапия. 2016; 41: 10–15.
12. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. Eur. Urol. Suppl. 2010; 9: 802–806.
13. Ченина И.Н., Неймарк А.И., Неймарк Б.А. Патогенное минералообразование в почках и слюнных железах. Экспериментальная и клиническая урология. 2010; 4: 30–31.
14. Никонов Е.Л., Гуревич К.Г. Микробиота различных локусов организма: научный доклад. М.; 2017. 38.
15. Кунгурцева Е.А., Леценко О.Я., Приставка А.А. Сравнительная характеристика микробиоты носоглотки и вагинального биотопа у женщин с репродуктивными нарушениями. Acta Biomedica Scientifica. 2016; 5 (111): 160–164.
16. Cox A.J. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 207–215.
17. Кунгурцева Е.А., Леценко О.Я., Джисоев Ю.П., Аталян А.В., Немченко У.М. Детекция генов патогенности симбионтной микрофлоры смежных биотопов у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. Acta Biomedica Scientifica. 2015; 3 (103): 43–47.

Поступила в редакцию 13.08.2019; принята 07.11.2019.

Авторский коллектив

Четвериков Андрей Валерьевич – врач-уролог, СПб ГБУЗ «Городская больница № 15». 198205, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4; e-mail: andrey-chetverikov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1749-8584>.

Голощанов Евгений Тихонович – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8; e-mail: goloshapov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-2241>.

Белозеров Евгений Степанович – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: estesy21@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5266-8892>.

Образец цитирования

Четвериков А.В., Голощанов Е.Т., Белозеров Е.С. Микробиом мочи и его влияние на стабильность коллоидных свойств у больных уролитиазом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 74–81. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-74-81.

**URINARY MICROBIOME AND ITS EFFECT ON COLLOIDAL STABILITY
IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS**

A.V. Chetverikov¹, E.T. Goloshchapov², E.S. Belozеров³

¹City Hospital 15, г. St. Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

³Military Medical Academy named after SM Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

The aim of the paper is to study the correlation between urinary microbiome and Tamm-Horsfall protein (THP) structure in urolithiasis, and also to examine the possibility of their remodelling in relapsed patients. Materials and Methods. Two hundred seventy-three patients with urolithiasis underwent clinical and laboratory analysis. Among them there were 144 males (52.8 %) and 129 females (47.2 %), aged 21–76. Primary urolithiasis was observed in 142 patients (52.1 %); there were 131 relapsed patients (47.9 %), one-sided process was observed in 210 (76.3 %) and bilateral process in 63 subjects (23.7 %).

As part of the study, 12 relapsed patients with urolithiasis were chosen for complex anti-relapse treatment, including 7 males (58.3 %) and 5 females (41.7 %), aged 37–52. In 3 patients (25 %) there was a spontaneous discharge of calculi after lithokinetic therapy, in 9 patients – after surgical treatment (8 patients after contact ureterolithotripsy, 1 patient after percutaneous nephron-lithotripsy). Disease duration in all patients was ≥ 3 years. The control group consisted of 35 apparently healthy subjects. Along with the standard clinical study applicable in routine urological practice, patients underwent testing for microbiota of urinary stones and urine with gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) to detect microbial bacteria markers (including anaerobic), viruses, and fungi. Dynamic light scattering (DLS) with programmed cooling of urine samples was used to determine the size and structure of Tamm-Horsfall protein complexes.

Results. According to the GC-MS, the urine of patients with urolithiasis, especially relapsed ones, contain a great number of general bacteria. It is associated with microbiota imbalance and THP structural failure, whereas THP is the main stabilizer of urinary colloidal properties.

Conclusion. Based on results obtained, it is possible to say that there is a direct correlation between the level of the total bacterial load and the size of Tamm-Horsfall protein complexes. Complex anti-relapse therapy can reduce the total urinary bacterial load and, thus, increase the stability of THP molecule and reduce the frequency of urolithiasis relapses.

Keywords: urolithiasis, microbiota correction in urolithiasis, urinary microbiota, Tamm-Horsfall protein.

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

References

1. Belozеров E.S., Chetverikov A.V. Infektsionnyy komponent mochekamennoy bolezni [Infectious component in urolithiasis]. *Nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2016; 2 (4): 17–27 (in Russian).
2. Chetverikov A.V., Belozеров E.S. K voprosu infektsionnogo faktora v geneze i techenii mochekamennoy bolezni [Infectious factors in urolithiasis genesis and development]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2017; 2 (in Russian).
3. Miano R., Germani S., Vespasiani G. Stones and urinary tract infections. *Urol. Int.* 2007; 79 (suppl. 1): 32–36.
4. Chukhlovina A.B., Emanuel' Yu.V., Napalkova O.V., Landa S.B., Emanuel' V.L. Rol' lokal'nykh infektsiy v geneze mochekamennoy bolezni [Role of self-limiting infection in urolithiasis genesis]. *Nefrologiya*. 2011; 15 (3): 11–17 (in Russian).
5. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity and the normally sterile urinary tract. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (11): 2810–2816.
6. Goloshchapov E.T., Lukichev G.B., Ignashov Yu.A. Osobennosti narusheniya gemostaza i fibrinoliza pri razlichnykh klinicheskikh formakh mochekamennoy bolezni [Peculiarities of hemostatic disorders and fibrinolysis in various clinical forms of urolithiasis]. *Urologicheskie vedomosti*. 2013; 3 (1): 8–11 (in Russian).
7. Goloshchapov E.T., Glazunova E.V., Savenkova T.A. Profilaktika kamneobrazovaniya pri dvustoronnem retsidiviruyushchem nefrolitiazе [Prevention of stone formation in bilateral recurrent nephrolithiasis]. *Nefrologiya*. 2008; 12 (3): 89–94 (in Russian).
8. Shestaev A.Yu., Paronnikov M.V., Protoshchak V.V. Metabolizm oksalata i rol' oxalobacter formigenes v razvitii mochekamennoy bolezni [Oxalate metabolism and oxalobacter formigenes in urolithiasis development]. *Ekspertimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2013; 2: 68–72 (in Russian).
9. Goloshchapov E.T. Prognozirovaniye i doklinicheskaya diagnostika riska mochevogo kamneobrazovaniya s ispol'zovaniem biofizicheskikh tekhnologiy [Prediction and preclinical diagnosis of urinary stone risks using biophysical technologies]. *Urologicheskie vedomosti*. 2016; 2: 11–15 (in Russian).
10. Balalaeva I.Yu., Shiryayeva L.I., Shvyrev A.P., Budanova M.V., Stol'nikova T.G., Evtukhova O.V. Chastota i vozmozhnye prichiny mochekamennoy bolezni u detey i podrostkov s sakharnym diabetom [Urolithiasis incidence and possible causes in children and adolescents with diabetes]. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2016; 19 (4): 151–155 (in Russian).
11. Alyaev Yu.G., Rudenko V.I. Sovremennyye aspekty medikamentoznogo lecheniya patsientov s mochekamennoy boleznyu [Modern aspects of drug treatment of patients with kidney stone disease]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016; 41: 10–15 (in Russian).
12. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. *Eur. Urol. Suppl.* 2010; 9: 802–806.
13. Chenina I.N., Neymark A.I., Neymark B.A. Patogennoe mineraloobrazovanie v pochkakh i slyunnykh zhelezakh [Pathogenic mineral formation in kidneys and salivary glands]. *Ekspertimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2010; 4: 30–31 (in Russian).
14. Nikonov E.L., Gurevich K.G. *Mikrobiota razlichnykh lokusov organizma: nauchnyy doklad* [Microbiota of various body loci: Scientific report]. Moscow; 2017. 38 (in Russian).
15. Kungurtseva E.A., Leshchenko O.Ya., Pristavka A.A. Sravnitel'naya kharakteristika mikrobioty nosoglotki i vaginal'nogo biotopa u zhenshchin s reproduktivnymi narusheniyami [Comparative characteristics of nasopharynx and vaginal biotope microbiota in women with reproductive disorders]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 5 (111): 160–164 (in Russian).
16. Cox A.J. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 207–215.
17. Kungurtseva E.A., Leshchenko O.Ya., Dzhiyoev Yu.P., Atalyan A.V., Nemchenko U.M. Detektsiya genov patogennosti simbiotnoy mikroflory smezhnykh biotopov u zhenshchin s khronicheskim endometritom i reproduktivnymi narusheniyami [Detection of pathogenicity genes of symbiotic microflora of adjacent biotopes in women with chronic endometritis and reproductive disorders.]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015; 3 (103): 43–47 (in Russian).

Received 13 August 2019; Accepted 07 November 2019.

Information about the authors

Chetverikov Andrey Valer'evich, urologist, St. Petersburg City Hospital № 15. 198205, Russia, St. Petersburg, Avangardnaya St., 4; e-mail: andrey-chetverikov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1749-8584>.

Goloshchapov Evgeniy Tikhonovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Urology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy St., 6–8; e-mail: goloshapov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-2241>.

Belozеров Evgeniy Stepanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Senior Researcher, Military Medical Academy named after SM Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194044, Russia, St. Petersburg, Akademik Lebedev St., 6; e-mail: estesy21@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5266-8892>.

For citation

Chetverikov A.V., Goloshchapov E.T., Belozеров E.S. Mikrobiom mochi i ego vliyanie na stabil'nost' kolloidnykh svoystv u bol'nykh urolitiazom [Urinary microbiome and its effect on colloidal stability in patients with urolithiasis]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 74–81. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-74-81.

УДК 616.31-002.2

DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-82-90

МОДУЛЯЦИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ

Е.В. Кондюрова, В.А. Трофимов, Т.И. Власова, В.В. Акимов,
Е.А. Ташина, Р.А. Адамчик, А.С. Федоськина

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

До настоящего времени тяжелой и распространенной патологией тканей пародонта является хронический генерализованный пародонтит (ХГП), который характеризуется длительным течением с периодами ремиссий и рецидивов, часто приводит к существенной дисфункции зубочелюстной системы, утрате удерживающего аппарата зубов и потере последних. Безусловно, местные воспалительные явления во многом зависят от изменений гомеостаза на организменном уровне. Не вызывает сомнений факт, что успешная терапия этой тяжелой болезни пародонта возможна не только при местном лечении, но и при коррекции изменений на организменном уровне. В связи с этим важны сведения о системных изменениях гомеостаза, в частности о структурно-функциональном состоянии эритроцитов.

Целью исследования явилось изучение структурно-функционального состояния эритроцитов при различной тяжести ХГП.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 пациентов с ХГП легкой (n=32) и средней (n=28) степеней тяжести и продолжительностью заболевания от 5 до 15 лет. Проведено комплексное обследование больных с использованием клинико-лабораторных и рентгенологического методов исследования. Выполнена оценка структурно-функционального состояния тканей пародонта по различным индексам; эритроцитов – по фосфолипидному составу биомембран, уровню первичных и вторичных продуктов липопероксидации, активности каталазы, супероксиддисмутазы, фосфолипазы А2.

Результаты. Установлено, что воспалительные явления в тканях пародонта при ХГП сопровождаются значительными изменениями липидного метаболизма эритроцитов с развитием дисфункциональных явлений. Выраженность функционально-метаболических изменений этих элементов крови коррелирует с тяжестью заболевания.

Выводы. Выявленный факт представляет особую значимость как отдельный компонент патогенеза хронического пародонтита – одного из инициаторов каскада патологических реакций, приводящих к формированию микроциркуляторных расстройств и возникновению гемической и циркуляторной гипоксии, которая является универсальным звеном цепи патогенеза любого патологического процесса и центральной проблемой соматической патологии.

Ключевые слова: хронический пародонтит, эритроциты, липидный метаболизм.

Введение. Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) является тяжелой и распространенной патологией тканей пародонта [1, 2], которая характеризуется длительным течением с периодами ремиссий и рецидивов, часто приводит к существенной дисфункции зубочелюстной системы, утрате удерживающего аппарата зубов и потере последних [3–7].

В патогенезе ХГП большое значение имеют системные проявления, способствующие нарушению гомеостаза организма и, как

следствие, приводящие к вторичной альтерации структурной организации тканей пародонта [8–11]. Одной из доступных моделей оценки клеточных изменений в условиях патологического процесса выступают клетки крови [12–15]. Они являются первой мишенью системных изменений гомеостаза при патологии, в т.ч. при ХГП. Оценка структурно-функционального состояния эритроцитов позволяет проанализировать морфологические изменения мембран клеточных элементов при хроническом воспалительном процессе

[16–18]. С другой стороны, нарушение функциональной активности данных клеток в условиях пародонтита дает возможность выявлять новые механизмы патогенеза повреждения тканей пародонта.

Цель исследования. Изучение структурно-функционального состояния эритроцитов при различной тяжести ХГП.

Материалы и методы. Проведены клинико-лабораторные исследования 60 пациентов (37 мужчин и 23 женщины) с ХГП легкой и средней степеней тяжести и продолжительностью заболевания от 5 до 15 лет. Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрастному и гендерному составу. Первая группа (n=32) – пациенты с легким течением ХГП, вторая (n=28) – со среднетяжелым течением заболевания. При первичном обращении больным было проведено комплексное обследование с использованием клинико-лабораторных и рентгенологического методов исследования.

Выполнена оценка структурно-функционального состояния тканей пародонта по различным индексам; эритроцитов – по фосфолипидному составу биомембран, уровню первичных и вторичных продуктов липопероксидации, активности каталазы, супероксиддисмутазы, фосфолипазы А2.

Статистическая обработка данных проведена с помощью Statistica 7,0.

Результаты и обсуждение. При обращении пациентов в клинику отмечались характерные клинико-лабораторные маркеры ХГП, выраженность которых различалась в зависимости от тяжести течения заболевания.

Пациенты первой группы с легкой степенью тяжести ХГП предъявляли жалобы на неприятный запах и дискомфортные ощущения в ротовой полости, повышенную кровоточивость десен. Объективно выявлено хроническое катаральное воспаление тканей пародонта, глубина пародонтальных карманов составляла до 3,5 мм, зарегистрировано большое количество мягкого зубного налета, зубной камень. Рентгенологическая картина соответствовала легкой степени тяжести хронического пародонтита.

Изучение индексных показателей состояния тканей пародонта показало повышение

папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) на 1085,1 % ($p<0,05$), индекса гигиены апроксимальных поверхностей (API) на 534,2 % ($p<0,05$) и индекса кровоточивости (SBI) на 410,8 % ($p<0,05$) относительно нормы. Вакуум-проба Кулаженко выявила укорочение времени формирования гематомы в десне на 49,30 % ($p<0,05$) по сравнению с нормальными данными. Упрощенный гигиенический индекс и пародонтальный индекс (ПИ) превосходили норму на 73,00 и 1000,0 % ($p<0,05$) соответственно. Оценка количества баллов при проведении пробы Шиллера–Писарева не выявила достоверных отличий от нормы.

При средней степени тяжести ХГП пациенты предъявляли жалобы на выраженную кровоточивость десен при чистке зубов, жевании твердой пищи и т.д., наличие дискомфортных ощущений в десне в виде зуда, ломоты, жжения, иногда боли. Все пациенты жаловались на наличие неприятного запаха изо рта, а также на появление общих неспецифических симптомов: недомогания, слабости, раздражительности, нарушения сна и снижения аппетита. Объективно было установлено наличие мягкого зубного налета, над- и поддесневого зубного камня. Регистрировались гиперемия свободной и прикрепленной десны, неплотное прилегание десневых сосочков к зубу. Десневые сосочки набухали и имели неправильную конфигурацию за счет клеточной инфильтрации и отека, глубина патологических зубодесневых карманов составляла 4–5 мм, из них выделялся серозно-гнойный экссудат. Была выявлена патологическая подвижность зубов преимущественно I, реже II степени. На рентгенограмме регистрировали признаки ХГП, характерные для средней степени тяжести.

Индексные маркеры состояния тканей пародонта были существенно хуже результатов первой группы. Отмечалось повышение РМА, API и SBI на 2445,16, 1548,28 и 1528,46 % ($p<0,05$) соответственно относительно данных группы здоровых добровольцев. Проведение вакуум-пробы Кулаженко выявило снижение показателя времени формирования гематомы в десне на 75,18 % ($p<0,05$) по сравнению с нормой. Упрощенный гигиенический индекс

и ПИ превосходили норму на 154,0 и 5371,43 % ($p < 0,05$) соответственно. Результат пробы Шиллера–Писарева превышал норму на 169,77 % ($p < 0,05$).

Было установлено, что прогрессирование воспалительного процесса в тканях пародонта сопровождалось системными дизлипидными явлениями, выраженность которых, по результатам корреляционного анализа (выявлена высокая корреляционная зависимость ($r = 0,73 \dots 0,98$) между объективными маркерами воспаления пародонта и составом мембранных липидов эритроцитов), была сопряжена с тяжестью ХГП.

Изучение выраженности процессов перекисидации липидов и активности липолитических внутриклеточных ферментов при хроническом генерализованном пародонтите показало существенную их активизацию. В эритроцитах крови показатель вторичных продуктов липопероксидации возрастал относительно нормы на 72,6 % ($p < 0,05$) у пациентов первой группы и на 113,5 % ($p < 0,05$) у пациентов второй группы (рис. 1). Отмечалась значительная интенсификация фосфолипидной активности в эритроцитах: данный показатель возрастал на 37,1 % ($p < 0,05$) при легкой степени течения заболевания и на 56,4 % ($p < 0,05$) при средней степени тяжести ХГП.

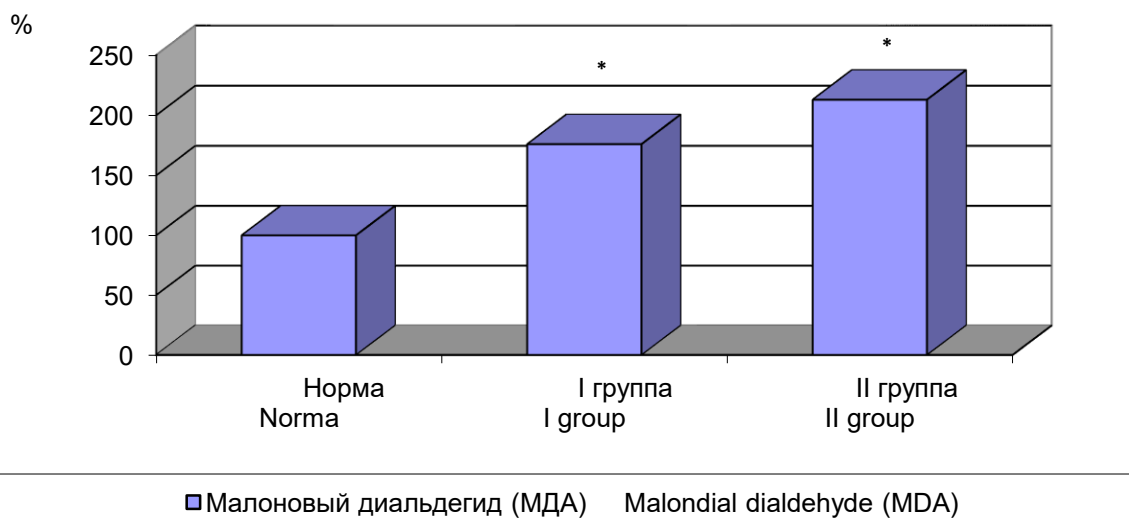


Рис. 1. Показатель малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови (относительно нормы) у пациентов с хроническим пародонтитом различной степени тяжести (* – достоверные изменения относительно нормы при $p < 0,05$)

Fig. 1. The level of malondialdehyde (MDA) in blood erythrocytes (relative to norm) in patients with varying severity of chronic periodontitis (* – differences are significant ($p \leq 0,05$) compared with the norm)

Выявлены изменения состава мембранных липидов эритроцитов крови. Существенным модификациям подверглись фракции свободных жирных кислот и лизофосфолипидов, уровни которых в эритроцитах возрастали относительно нормальных на 26,9 и 380,0 % ($p < 0,05$) при легкой степени тяжести, на 45,9 и 575,0 % ($p < 0,05$) – при средней. Дан-

ный факт имеет принципиальное значение, учитывая то, что изменение структурной организации мембран эритроцитов с тенденцией к их дестабилизации определяет снижение функциональной активности данных форменных элементов крови при ХГП, приводя к развитию гемической гипоксии.

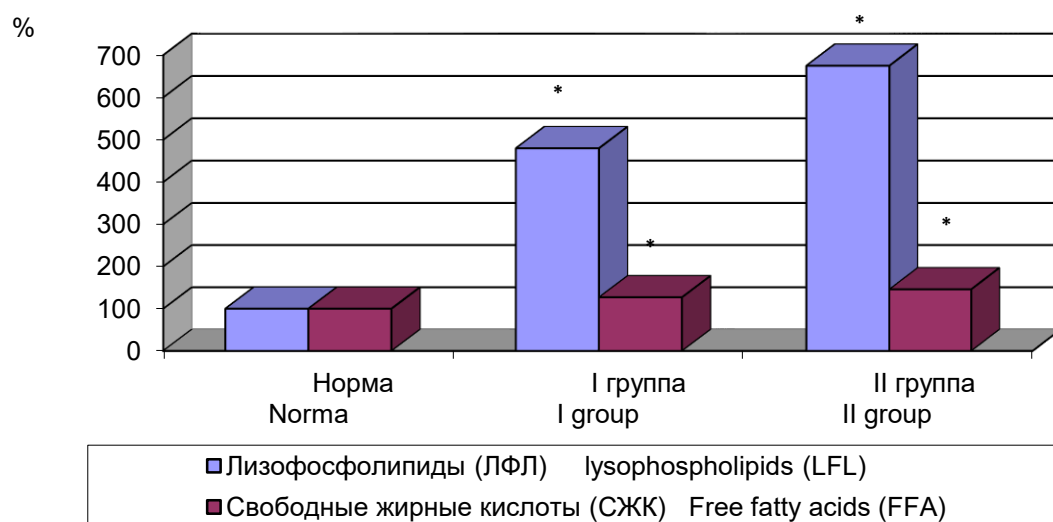


Рис. 2. Процентное содержание лизофосфолипидов (ЛФЛ) и свободных жирных кислот (СЖК) эритроцитарных мембран (относительно нормы) у пациентов с хроническим пародонтитом различной степени тяжести
(* – достоверные изменения относительно нормы при $p < 0,05$)

Fig. 2. The percentage of lysophospholipids (LPL) and free fatty acids (FFA) of erythrocyte membranes (relative to norm) in patients with varying severity of chronic periodontitis
(* – differences are significant ($p \leq 0,05$) compared with the norm)

Отмечено увеличение сорбционной способности эритроцитов на 35,9 % ($p < 0,05$) при легком пародонтите и на 45,7 % ($p < 0,05$) при среднетяжелом. Зарегистрировано снижение индекса деформабельности данных клеток на 20,11 % ($p < 0,05$) у пациентов первой группы и на 44,0 % ($p < 0,05$) у пациентов второй группы.

Выявленный факт представляет особую значимость как отдельный компонент патогенеза хронического пародонтита. Данные модификации функциональной активности эритроцитов, безусловно, являются одним из компонентов инициации каскада патологических реакций, приводящих к формированию микроциркуляторных расстройств и возникновению гемической и циркуляторной гипоксии, которая является универсальным звеном цепи патогенеза любого патологического процесса и центральной проблемой соматической патологии.

Заключение. Воспалительные явления в тканях пародонта при ХГП сопровождаются существенными модификациями функционального статуса эритроцитов, проявлением чего являются увеличение их сорбционной способности и снижение индекса деформабельности. Указанные дисфункциональные явления форменных элементов крови возникают на фоне качественных и количественных изменений состава липидов их биомембран. Трансформация последних сопряжена с интенсификацией перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипазных систем (на примере активности фосфолипазы А2) на фоне снижения энзимного антиоксидантного потенциала. Выраженность функционально-метаболических изменений форменных элементов крови при ХГП коррелирует с тяжестью заболевания и доказывает их значимость в патогенезе этой патологии, в т.ч. ее утяжеления.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Гажва С.И., Шкаредная О.В., Меньшикова Ю.В.* Сравнительная оценка эффективности лекарственных средств, используемых для лечения воспалительных заболеваний пародонта. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011; 3 (19): 65–71.
2. *Крайнов С.В., Михальченко В.Ф., Яковлев А.Т., Попова А.Н., Фирсова И.В., Михальченко А.В., Старикова И.В., Алешина Н.Ф.* О месте иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23700> (дата обращения: 26.04.2019).
3. *Ашоур А.З., Белов В.Г., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Еришов Е.В., Тучин И.А., Коваленко А.Л., Таликова Е.В.* Эффективность сочетанного применения цитофлавина и когнитивной психотерапии в лечении генерализованного пародонтита у пациентов пожилого возраста. Стоматология. 2016; 95 (2): 14–17. URL: <https://doi.org/10.17116/stomat201695214-17> (дата обращения: 26.04.2019).
4. *Караулов А.В., Локтионов А.Л., Конопля А.Л., Лунев М.А.* Иммунные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Физиология и патология иммунной системы. 2016; 7 (20): 3–24.
5. *Цепов Л.М., Николаев А.И., Наконечный Д.А., Нестерова М.М.* Современные подходы к лечению воспалительных генерализованных заболеваний пародонта (обзор литературы). Пародонтология. 2015; 2 (75): 3–9.
6. *Шемонаев В.И., Климова Т.Н., Степанов В.А., Грачев Д.В., Полянская О.Г., Рябикова Т.А., Крюкова А.В.* Эффективность применения шинирующих протезов в комплексной реабилитации пациентов с патологией пародонта. Уральский медицинский журнал. 2015; 10 (133): 109–112.
7. *Volovyk I.* Pharmacological composition of local action for the correction of tissue hypoxia in complex treatment of patients with generalized periodontitis (experimental study). Современная стоматология. 2016; 5 (84): 86.
8. *Самигуллина Л.И., Таминдарова Р.Р.* Современная фармакотерапия хронического пародонтита (обзор литературы). Уральский медицинский журнал. 2016; 4 (137): 80–84.
9. *Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Яманидзе Н.А.* Оценка клинико-функционального состояния пародонта по показателям микроциркуляции при применении медицинского озона при лечении воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтология. 2016; 4 (81): 28–31.
10. *Yang J., Yin H.S., Cao Y.J., Jiang Z.A., Li Y.J., Song M.C., Wang Y.F., Wang Z.H., Yang R., Jiang Y.F., Sun J.P., Liu B.Y., Wang C.* Arctigenin Attenuates Ischemia. Reperfusion Induced Ventricular Arrhythmias by Decreasing Oxidative Stress in Rats. Cell Physiol. Biochem. 2018; 49 (2): 728–742.
11. *Ruggeri F.S., Marcott C., Dinarelli S., Longo G., Girasole M., Dietler G., Knowles T.P.J.* Identification of Oxidative Stress in Red Blood Cells with Nanoscale Chemical Resolution by Infrared Nanospectroscopy. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19 (9): 2582.
12. *Хайдар Д.А., Кульченко А.Г.* Гипоксия тканей пародонта при хроническом пародонтите. Здоровье и образование в XXI веке. 2017; 12 (19): 292–294.
13. *Asano S., O'Connell G.C., Lemaster K.C., De Vallance E.R., Branyan K.W., Simpkins J.W., Frisbee J.C., Barr T.L., Chantler P.D.* Circulating leucocytes perpetuate stroke-induced aortic dysfunction. Exp. Physiol. 2017; 102 (10): 1321–1331.
14. *Байбеков И.М., Мавлян-Ходжаев Р.Ш., Эрстекис А.Г., Москвин С.В.* Эритроциты в норме, патологии и при лазерных воздействиях. Тверь: ООО «Издательство «Грида»; 2008. 256.
15. *Попков В.М., Чеснокова Н.П., Ледванов М.Ю.* Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии. Москва: Академия естествознания; 2012: 39–41.
16. *Кармен Н.Б., Абдуллаева М.А., Токарева Л.В.* Состояние мембран эритроцитов при хронической гипоксии. Анестезиология и реаниматология. 2011; 5: 58–62.
17. *Прытков В.А., Кульченко А.А., Власов А.П., Трофимов В.А., Тарасова Т.В.* Структурно-функциональное состояние гемоглобина при хроническом генерализованном пародонтите. Современные проблемы науки и образования. 2013; 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8828> (дата обращения: 26.04.2019).

18. Zakharkin A.G., Drozdova G.A., Vlasov A.P., Tarasova T.V., Prytkov V.A., Chibisov S.M., Harlitskaya E.V. Pathogenetic substantiation aeroionotherapy in the treatment of chronic periodontitis. Modern problems of science and education. 2012; 1. URL: <https://www.science-education.ru/en/article/view?id=5489> (дата обращения: 26.04.2019).

Поступила в редакцию 24.04.2019; принята 12.07.2019.

Авторский коллектив

Кондюрова Евгения Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: evva1342@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9586-655X>.

Трофимов Владимир Александрович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой генетики, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: geneticlab@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1294-1417>.

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

Акимов Владимир Владимирович – соискатель кафедры стоматологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: akimov.spbmapo@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3102-7364>.

Ташина Елена Андреевна – аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: ovsidneva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6206-3547>.

Адамчик Руслан Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: adrosimov.alexey@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3483-288X>.

Федоськина Анна Сергеевна – студентка, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: evva1342@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3132-7121>.

Образец цитирования

Кондюрова Е.В., Трофимов В.А., Власова Т.И., Акимов В.В., Ташина Е.А., Адамчик Р.А., Федоськина А.С. Модуляция структурно-функционального состояния форменных элементов крови при хроническом пародонтите. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 82–90. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-82-90.

MODULATION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATES OF BLOOD CORPUSCLES IN CHRONIC PERIODONTITIS

**E.V. Kondyurova, V.A. Trofimov, T.I. Vlasova, V.V. Akimov,
E.A. Tashina, R.A. Adamchik, A.S. Fedoskina**

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

Until now, chronic generalized periodontitis (CGP) has been a severe and common pathology of periodontal tissues. It is characterized by a prolonged course of a disease with periods of remission and relapse. CGP can often cause a significant dysfunction of the dentition, loss of the retaining dental apparatus and tooth

loss. Local inflammatory phenomena certainly depend on changes in homeostasis at the body level. There is no doubt, that successful treatment of this severe periodontal disease is possible not only in case of local treatment, but also in case of remodeling at the body level. In this regard, systemic changes in homeostasis are of great importance, in particular information on the structural and functional state of red blood cells. The aim of the paper was to study the structural and functional state of red blood cells in various forms of CGP.

Materials and Methods. The study involved 60 patients with mild CGP (n=32) and moderate CGP (n=28); the patients suffered from the disease for 5 to 15 years. The authors conducted a comprehensive examination of patients using clinical, laboratory and radiological diagnostic techniques. They also estimated structural and functional states of periodontal tissues according to various indices; erythrocytes were estimated according to the phospholipid composition of biomembranes, the level of primary and secondary products of lipid peroxidation, activity of catalase, superoxide dismutase, and phospholipase A2.

Results. It has been established that inflammatory phenomena in periodontal tissues with CGP are accompanied by significant changes in the lipid metabolism of red blood cells and the dysfunction development. The severity of functional and metabolic changes in these blood elements correlates with the disease severity. **Conclusion.** The results are of particular importance as a separate component of chronic periodontitis pathogenesis. Chronic periodontitis is one of the initiators of the pathological reaction cascade leading to the formation of microcirculatory disorders and the occurrence of hemic and circulatory hypoxia, which is a universal link in the pathogenesis chain of any pathological process and a central problem of somatic pathology.

Keywords: chronic periodontitis, red blood cells, lipid metabolism.

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

References

1. Gazhva S.I., Shkarednaya O.V., Men'shikova Yu.V. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti lekarstvennykh sredstv, ispol'zuemykh dlya lecheniya vospalitel'nykh zabolovaniy parodonta [Comparative evaluation of drugs used to treat inflammatory periodontal diseases]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki.* 2011; 3 (19): 65–71 (in Russian).
2. Kraynov S.V., Mikhail'chenko V.F., Yakovlev A.T., Popova A.N., Firsova I.V., Mikhail'chenko A.V., Starikova I.V., Aleshina N.F. O meste immunomoduliruyushchey terapii v kompleksnom lechenii khronicheskogo generalizovannogo parodontita u lits pozhilogo vozrasta [Role of immunomodulating therapy in the complex treatment of chronic generalized periodontitis in elderly patients]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; 6. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23700> (accessed: 26.04.2019) (in Russian).
3. Ashour A.Z., Belov V.G., Parfenov Yu.A., Parfenov S.A., Ershov E.V., Tuchin I.A., Kovalenko A.L., Talikova E.V. Effektivnost' sochetannogo primeneniya tsitoflavina i kognitivnoy psikhoterapii v lechenii generalizovannogo parodontita u patsientov pozhilogo vozrasta [Efficacy of the combined administration of cytoflavin and cognitive psychotherapy while treating generalized periodontitis in elderly patients]. *Stomatologiya.* 2016; 95 (2): 14–17. Available at: <https://doi.org/10.17116/stomat201695214-17> (accessed: 26.04.2019) (in Russian).
4. Karaulov A.V., Loktionov A.L., Konoplya A.L., Lunev M.A. Immunnye i oksidantnye narusheniya v patogeneze vospalitel'nykh zabolovaniy parodonta [Immune and oxidative disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases]. *Fiziologiya i patologiya immunnoy sistemy.* 2016; 7 (20): 3–24 (in Russian).
5. Tsepov L.M., Nikolaev A.I., Nakonechnyy D.A., Nesterova M.M. Sovremennye podkhody k lecheniyu vospalitel'nykh generalizovannykh zabolovaniy parodonta (obzor literatury) [Modern approaches to the treatment of inflammatory generalized periodontal diseases (review)]. *Parodontologiya.* 2015; 2 (75): 3–9 (in Russian).
6. Shemonaev V.I., Klimova T.N., Stepanov V.A., Grachev D.V., Polyanskaya O.G., Ryabikova T.A., Kryukova A.V. Effektivnost' primeneniya shiniruyushchikh protezov v kompleksnoy reabilitatsii patsientov s patologiyey parodonta [Efficacy of splints in comprehensive rehabilitation of patients with periodontal disease]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 10 (133): 109–112 (in Russian).
7. Volovyk I. Pharmacological composition of local action for the correction of tissue hypoxia in complex treatment of patients with generalized periodontitis (experimental study). *Sovremennaya stomatologiya.* 2016; 5 (84): 86.

8. Samigullina L.I., Tamindarova R.R. Sovremennaya farmakoterapiya khronicheskogo parodontita (obzor literatury) [Modern pharmacotherapy of chronic periodontitis (review)]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 4 (137): 80–84 (in Russian).
9. Orekhova L.Yu., Loboda E.S., Yamanidze N.A. Otsenka kliniko-funktsional'nogo sostoyaniya parodonta po pokazatelyam mikrotsirkulyatsii pri primeneni meditsinskogo ozona pri lechenii vospalitel'nykh zabolovaniy parodonta [Assessment of clinical and functional states of periodontal disease by microcirculation indicators when using medical ozone in the treatment of inflammatory periodontal diseases]. *Parodontologiya*. 2016; 4 (81): 28–31 (in Russian).
10. Yang J., Yin H.S., Cao Y.J., Jiang Z.A., Li Y.J., Song M.C., Wang Y.F., Wang Z.H., Yang R., Jiang Y.F., Sun J.P., Liu B.Y., Wang C. Arctigenin Attenuates Ischemia. Reperfusion Induced Ventricular Arrhythmias by Decreasing Oxidative Stress in Rats. *Cell Physiol. Biochem*. 2018; 49 (2): 728–742.
11. Ruggeri F.S., Marcott C., Dinarelli S., Longo G., Girasole M., Dietler G., Knowles T.P.J. Identification of Oxidative Stress in Red Blood Cells with Nanoscale Chemical Resolution by Infrared Nanospectroscopy. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19 (9): 2582.
12. Khaydar D.A., Kul'chenko A.G. Gipoksiya tkaney parodonta pri khronicheskom parodontite [Hypoxia of periodontal tissues in chronic periodontitis]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2017; 12 (19): 292–294 (in Russian).
13. Asano S., O'Connell G.C., Lemaster K.C., De Vallance E.R., Branyan K.W., Simpkins J.W., Frisbee J.C., Barr T.L., Chantler P.D. Circulating leucocytes perpetuate stroke-induced aortic dysfunction. *Exp. Physiol*. 2017; 102 (10): 1321–1331.
14. Baybekov I.M., Mavlyan-Khodzhaev R.Sh., Erstekis A.G., Moskvina S.V. *Eritrotsity v norme, patologii i pri lazernykh vozdeystviyakh* [Red blood cells in norm, pathology and under laser exposure]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. 256 (in Russian).
15. Popkov V.M., Chesnokova N.P., Ledvanov M.Yu. *Aktivatsiya lipoperoksidatsii kak vedushchiy patogeneticheskiy faktor razvitiya tipovykh patologicheskikh protsessov i zabolovaniy razlichnoy etiologii* [Activation of lipid peroxidation as a leading pathogenetic factor in the development of typical pathological processes and diseases of various etiologies]. Moscow: Akademiya estestvoznaniya; 2012: 39–41 (in Russian).
16. Karmen N.B., Abdullaeva M.A., Tokareva L.V. Sostoyanie membran eritrotsitov pri khronicheskoy gipoksii [Red blood cell membranes under chronic hypoxia]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2011; 5: 58–62 (in Russian).
17. Prytkov V.A., Kul'chenko A.A., Vlasov A.P., Trofimov V.A., Tarasova T.V. Strukturno-funktsional'noe sostoyanie gemoglobina pri khronicheskom generalizovannom parodontite [Structural and functional state of hemoglobin under chronic generalized periodontitis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 3. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8828> (accessed: 26.04.2019) (in Russian).
18. Zakharkin A.G., Drozdova G.A., Vlasov A.P., Tarasova T.V., Prytkov V.A., Chibisov S.M., Harlitskaya E.V. Pathogenetic substantiation airoionotherapy in the treatment of chronic periodontitis. *Modern problems of science and education*. 2012; 1. Available at: <https://www.science-education.ru/en/article/view?id=5489> (accessed: 26.04.2019).

Received 24 April 2019; Accepted 12 July 2019.

Information about the authors

Kondyurova Evgeniya Viktorovna, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Dentistry Chair, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: evva1342@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9586-655X>.

Trofimov Vladimir Aleksandrovich, Doctor of Sciences (Biology), professor, Head of the Chair of Genetics, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: geneticlab@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1294-1417>.

Vlasova Tat'yana Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: vlasova.tatyanka@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2624-6450>.

Akimov Vladimir Vladimirovich, Post-Graduate Student, Dentistry Chair, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: akimov.spbmapo@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3102-7364>.

Tashina Elena Andreevna, Post-Graduate Student, Chair of Departmental Surgery, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: ovsideva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6206-3547>.

Adamchik Ruslan Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Dentistry Chair, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: adrosimov.alexey@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3483-288X>.

Fedoskina Anna Sergeevna, Student, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: evva1342@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3132-7121>

For citation

Kondyurova E.V., Trofimov V.A., Vlasova T.I., Akimov V.V., Tashina E.A., Adamchik R.A., Fedoskina A.S. Modulyatsiya strukturno-funktsional'nogo sostoyaniya formennykh elementov krovi pri khronicheskom parodontite [Modulation of the structural and functional states of blood corpuscles in chronic periodontitis]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 82–90. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-82-90.

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.258.1+612.014.464+57.084.1
DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-91-102

УЧАСТИЕ ОКСИДА АЗОТА В ПРОЯВЛЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ЭКЗОГЕННОГО ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ИЛ-1 β В КРОВЕНОСНОЙ СИСТЕМЕ

А.А. Клиникова, Г.А. Данилова, Н.П. Александрова

ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Выявление роли нитрергических механизмов в способности провоспалительного цитокина ИЛ-1 β оказывать влияние на паттерн дыхания и гипоксический вентиляционный ответ.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 42 наркотизированных крысах. Для проведения ингибиторного анализа роли оксида азота в проявлении респираторных эффектов ИЛ-1 β использовались неселективный ингибитор NO-синтазы L-нитро-аргинин-метилэфира (L-NAME), а также высокоспецифичный ингибитор индуцибельной синтазы оксида азота аминоксидина бикарбоната. Гипоксический вентиляционный ответ оценивался методом возвратного дыхания гипоксической газовой смесью до и после внутривенного введения человеческого рекомбинантного ИЛ-1 β . Для регистрации параметров внешнего дыхания использовался метод пневмотахометрии.

Результаты. Показано, что внутривенное введение ИЛ-1 β оказывает активирующее влияние на дыхание, вызывая увеличение дыхательного объема на $36,0 \pm 5,2$ %, минутного объема дыхания – на $23,0 \pm 3,8$ % и средней скорости инспираторного потока – на $20,0 \pm 3,0$ %. Вместе с тем повышение системного уровня ИЛ-1 β вызывает ослабление вентиляционного ответа на гипоксию. Ингибирование NO-синтазной активности с помощью как L-NAME, так и аминоксидина ослабляет респираторные эффекты ИЛ-1 β .

Выводы. Одним из механизмов реализации респираторных эффектов ключевого провоспалительного цитокина ИЛ-1 β при повышении его циркулирующего уровня является усиление синтеза оксида азота клетками сосудистого эндотелия.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкин-1 β , вентиляция, вентиляционный ответ на гипоксию, гипоксический хеморефлекс, оксид азота.

Введение. Согласно традиционной точке зрения функциональные взаимодействия между органами и системами органов, регуляция их активности и формирование адаптивных реакций на изменение условий внешней и внутренней среды обеспечиваются нервными и гормональными механизмами. Роль иммунных механизмов в системной регуляции физиологических функций начали рассматривать лишь в последние десятилетия XX в., когда стало известно, что иммунная система может взаимодействовать с нервной системой посредством цитокинов – пептидных молекул, экспрессируемых иммунными клетками.

В настоящее время предполагается, что цитокины могут опосредовать особую систему регуляции физиологических функций, действующую наряду с нервной и гормональной системами [1]. Установлено, что цитокины играют важную роль в нейро-иммунных взаимодействиях, участвуя в межклеточной коммуникации в качестве нейромодуляторов [2–4], оказывающих прямое или опосредованное действие на клетки центральной нервной системы [5–8]. Это дает основание предполагать участие этих эндогенных пептидов в центральной регуляции различных физиологических функций, в т.ч. и функции дыхания. Уста-

новлено, что содержание провоспалительных цитокинов в крови и цереброспинальной жидкости резко увеличивается при хронической обструктивной болезни легких, астме, синдроме сонного апноэ, при увеличении вентиляторной нагрузки на дыхательную систему, развитии гипоксии и гиперкапнии [9–12]. В связи с этим актуальным является исследование возможных последствий увеличенной продукции провоспалительных цитокинов и механизмов их влияния на функцию дыхания. Наиболее приоритетным направлением является изучение роли цитокинов в хеморефлекторных механизмах регуляции дыхания, так как они определяют вентиляторный ответ на изменение газового состава крови и лежат в основе регуляции дыхания и формирования адаптивных реакций дыхательной системы.

Ранее нами было показано, что одним из механизмов влияния ключевого провоспалительного цитокина ИЛ-1 β на дыхательные хеморефлексы является активация циклооксигеназных путей, что предполагает участие простагландинов в качестве посредников, обеспечивающих реализацию респираторных эффектов ИЛ-1 β [13–15]. Вместе с тем известно, что физиологические эффекты провоспалительных цитокинов могут осуществляться и через активацию NO-зависимых механизмов и усиление синтеза оксида азота, который выполняет функцию эффекторной молекулы [16]. Однако роль NO-синтазных путей в реализации влияния провоспалительных цитокинов на рефлекторные механизмы регуляции дыхания в настоящее время не определена.

Цель исследования. Выявление роли нитрергических механизмов в способности ИЛ-1 β оказывать влияние на паттерн дыхания и вентиляционный ответ на гипоксию.

Материалы и методы. Для достижения цели исследования был проведен ингибиторный анализ респираторных эффектов ИЛ-1 β с использованием неселективного блокатора NO-синтаз L-нитро-аргинин-метилэфира (L-NAME), а также высокоспецифичного ингибитора индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) аминоксидина бикарбоната.

Исследование выполнено на 42 наркотизированных трахеостомированных спонтанно дышащих крысах-самцах линии Wistar весом

270 \pm 20 г (ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН»). Все животные находились под общей анестезией (уретан, 1400 мг/кг). Эксперименты проводились с соблюдением основных норм и правил биомедицинской этики (European Community Council Directives 86/609/EEC).

Для регистрации объемно-временных параметров внешнего дыхания использовалась пневмотахографическая методика. К трахеостомической канюле подключалась пневмометрическая трубка MLT-1L (ADInstruments, Австралия). По кривой пневмотахограммы измерялась скорость воздушного потока (Винсп) и частота дыхательных движений (ЧД). При интеграции пневмотахографической кривой автоматически получалась кривая дыхательных объемов – спирограмма и вычислялся дыхательный объем (ДО). Минутный объем дыхания (МОД) рассчитывался как произведение дыхательного объема на частоту дыхания (ЧД). Парциальное давление кислорода и углекислого газа (P $_E$ O $_2$ и P $_E$ CO $_2$) в конечной порции выдыхаемого воздуха измерялось с помощью респираторного газоанализатора (Genimi, США).

Вентиляторная чувствительность к гипоксическому стимулу исследовалась классическим методом возвратного дыхания [17], адаптированным нами для использования на мелких лабораторных животных. Дыхание производилось в замкнутом контуре, заполненном гипоксической газовой смесью, содержащей 15 % O $_2$, что обеспечивало постепенное снижение содержания кислорода в альвеолярном газе и артериальной крови с соответствующим увеличением вентиляции легких. Вентиляционный ответ на гипоксию тестировался в диапазоне снижения парциального давления кислорода в альвеолярном газе от 80 до 40 мм рт. ст., так как в этом диапазоне зависимость величины вентиляции от интенсивности гипоксического стимула практически линейна. Для количественной оценки вентиляционного ответа на гипоксию производилось вычисление приростов ДО, МОД и Винсп при снижении парциального давления кислорода в конечной порции выдыхаемого воздуха на 1 мм. Кроме того, производилось графическое построение зависимости роста вентиляции и ее составляющих от содержания O $_2$ в альвео-

лярном газе. Гипоксический вентиляционный ответ тестировался до внутривенного введения препаратов, а затем на 20, 40, 60 и 90-й мин после их введения.

Для повышения системного уровня провоспалительного цитокина в кровеносную систему животных внутривенно вводилось 500 нг ИЛ-1 β (Беталейкин, пр-во ФГУП ГосНИИ ОЧБ ФМБА, г. Санкт-Петербург), разведенного в 1 мл физиологического раствора. Для выяснения роли нитрергических механизмов, участвующих в реализации респираторных эффектов ИЛ-1 β , использовался метод ингибиторного анализа, основанный на применении веществ, прекращающих синтез фермента NO-синтазы. За 10 мин до внутривенного введения ИЛ-1 β в хвостовую вену вводились либо L-NAME (Sigma), неселективный ингибитор NO-синтаз, в количестве 10 мг/кг массы тела, либо аминогуанидина бикарбонат (Sigma), селективный ингибитор iNOS, в количестве 50 мг/кг массы тела.

Статистическая обработка данных проводилась программными средствами с использованием статистического пакета Statistica for Windows и Microsoft Excel. Вычислялась средняя величина регистрируемых параметров и ошибка средней. Для выявления достоверности различий использовался однофакторный дисперсионный анализ. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При проведении экспериментов с внутривенным введением ИЛ-1 β нами было обнаружено влияние этого провоспалительного цитокина как на паттерн дыхания в спокойном состоянии, так и на гипоксический вентиляционный ответ.

Экзогенное повышение уровня ИЛ-1 β в циркуляторном русле при спокойном дыхании воздухом вызывало достоверное увеличение дыхательного объема, минутного объема дыхания и средней скорости инспираторного потока. Изменение дыхательных параметров начиналось через 20 мин после введения ИЛ-1 β , становясь статистически значимым через 40 мин. При этом ДО возрастал на $36,0 \pm 5,2$ %, МОД – на $23,0 \pm 3,8$ %, $V_{инсп}$ – на $20,0 \pm 3,0$ % по сравнению с фоновым уровнем. Частота дыхания достоверно не изменя-

лась (табл. 1). Внутривенное введение физиологического раствора не вызывало изменения величины регистрируемых параметров.

Кроме того, введение ИЛ-1 β ослабляло вентиляционный ответ на гипоксию. Наблюдалось достоверное уменьшение угла наклона линий тренда, отражающих зависимость МОД от величины гипоксического стимула. Линии тренда становились более пологими, что свидетельствует о снижении вентиляционной чувствительности к гипоксическому стимулу (рис. 1А).

Расчет нормированных приростов ДО, МОД и $V_{инсп}$ в ответ на гипоксическую стимуляцию после внутривенного введения ИЛ-1 β также выявил достоверное снижение этих параметров. Прирост МОД при снижении $P_{ЕТ}O_2$ на 1 мм рт. ст. через 40 мин действия ИЛ-1 β снижался в среднем на 31 %, прирост ДО – на 30 % и $V_{инсп}$ – на 47 % по сравнению с фоновыми величинами (рис. 2).

При внутривенном введении ИЛ-1 β после предварительного введения ингибиторов NO-синтаз L-NAME и аминогуанидина не наблюдалось статистически значимых изменений в объемно-временных параметрах дыхания, характерных для действия ИЛ-1 β (табл. 1).

Кроме того, введение ИЛ-1 β на фоне действия ингибиторов NO-синтаз не вызывало изменений чувствительности дыхательной системы к гипоксической стимуляции. Вентиляционный ответ на гипоксию не ослаблялся: угол наклона линий тренда, характеризующий зависимость изменения МОД от величины гипоксической стимуляции, не изменялся после введения ИЛ-1 β на протяжении всего эксперимента (рис. 1 Б, В).

Количественная оценка реакции на гипоксию после введения ИЛ-1 β на фоне действия L-NAME и аминогуанидина показала, что в течение всего эксперимента не наблюдалось достоверных изменений приростов дыхательных параметров в ответ на снижение парциального давления кислорода в альвеолярном газе (рис. 2; 3 А, Б). При этом если действие неспецифического ингибитора NO-синтаз L-NAME достоверно ослабляло влияние ИЛ-1 β на гипоксический ответ, то аминогуанидин, ингибитор iNOS, полностью устранял влияние ИЛ-1 β на вентиляционный гипоксический ответ. Дей-

ствии цитокина не проявлялось даже через 40 мин после его введения, т.е. в тот период, когда депрессивное влияние ИЛ-1 β на гипоксический ответ выражено максимально.

Проведение контрольных экспериментов с введением ингибиторов NO-синтаз без по-

следующего введения ИЛ-1 β не выявило достоверных изменений в объемно-временных параметрах дыхания и в величине вентилаторного ответа на гипоксию, что указывает на отсутствие собственных респираторных эффектов использованных ингибиторов.

Таблица 1

Table 1

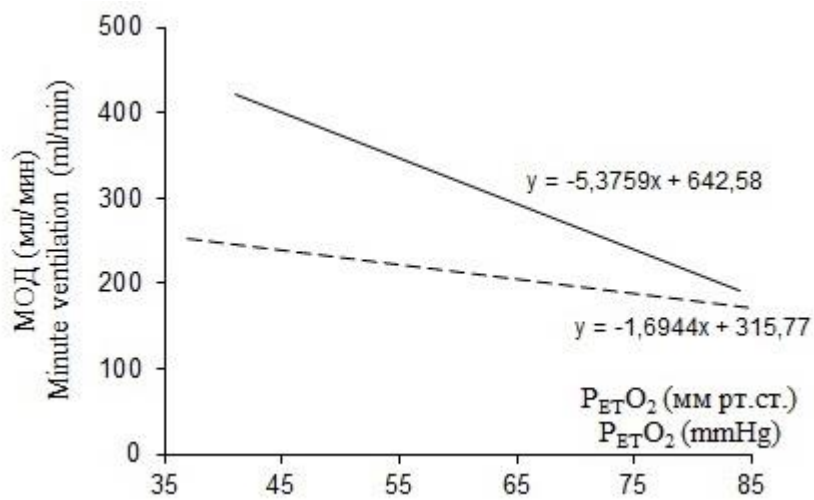
Изменение параметров дыхания при повышении системного уровня ИЛ-1 β , сочетанном действии ИЛ-1 β с L-NAME и ИЛ-1 β с амингуанидин бикарбонатом (АГ)

Changes in respiration parameters in case of IL-1 β systemic level increase, concomitant action of IL-1 β with L-NAME and IL-1 β with aminoguanidine bicarbonate (AB)

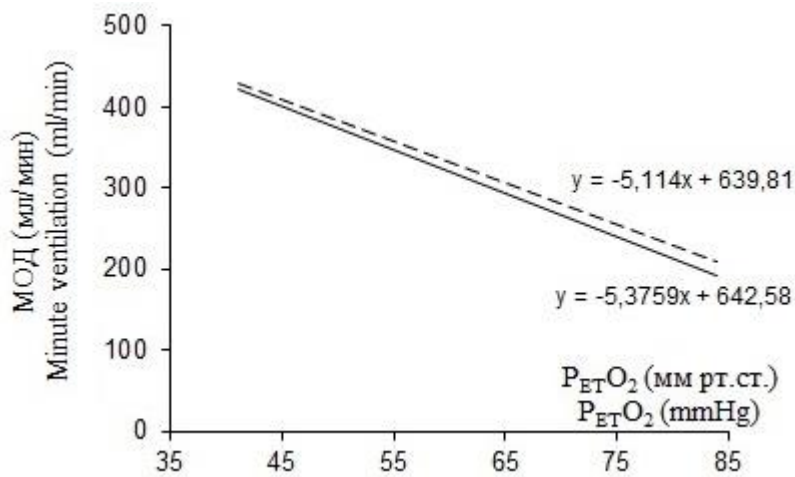
Параметр Parameter	ИЛ-1 β , n=7 IL-1 β , n=7			ИЛ-1 β +L-NAME, n=7 IL-1 β +L-NAME, n=7			ИЛ-1 β +АГ, n=7 IL-1 β +АГ, n=7		
	фон back- ground	40 мин 40 min	60 мин 60 min	фон back- ground	40 мин 40 min	60 мин 60 min	фон back- ground	40 мин 40 min	60 мин 60 min
МОД, мл·мин ⁻¹ LVV, ml/min ⁻¹	117±9,6	143±10,8 **	146±10,0 **	220±8,3	237±10,1	244±9,3	168±2,2	188±14,3	186±12,7
ДО, мл Respiratory volume, ml	1,0±0,08	1,36±0,07 **	1,4±0,07 **	1,8±0,08	1,9±0,07	1,9±0,07	1,5±0,06	1,7±0,05	1,7±0,08
ЧД, цикл/мин Respiratory rate, cycle/min	113±7,0	106±9,0	105±8,0	114±3,3	118±2,6	122±2,7	109±3,9	112±6,7	112±4,4
Винс, мл·с ⁻¹ Average Velocity of Inspiratory Flow, ml/sec ⁻¹	3,8±0,55	4,2±0,36	4,3±0,40 *	7,8±0,33	8,7±0,33	8,8±0,33	5,7±0,32	6,6±0,51	6,7±0,53

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,01 при сравнении с фоновыми величинами.

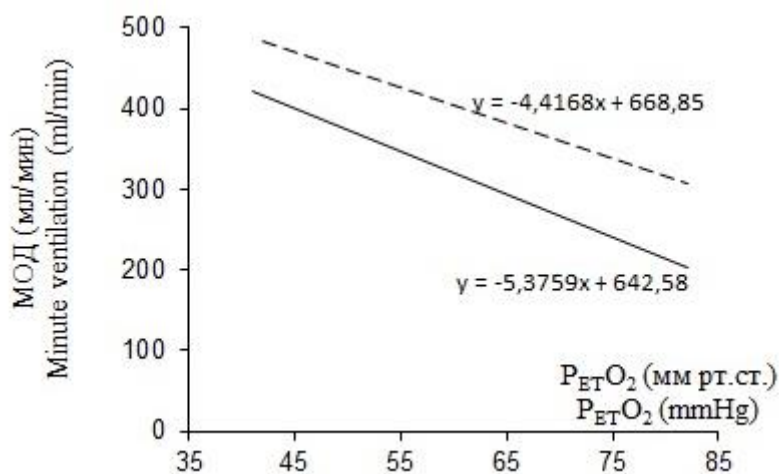
Note. * – p<0.05; ** – p<0.01 if compared with background values.



A



B



C

Рис. 1. Вентиляторный ответ на гипоксию до (сплошная линия) и через 40 мин после (пунктирная линия) внутривенного введения интерлейкина-1 β . ИЛ-1 β – без предварительного введения L-NAME (А) и с сочетанным действием ИЛ-1 β с L-NAME (В) и ИЛ-1 β с аминогуанидин бикарбонатом (С)

Fig. 1. Ventilatory response to hypoxia before (solid line) and 40 minutes after (dashed line) intravenous administration of interleukin-1 β . IL-1 β without prior administration of L-NAME (A) and with the concomitant action of IL-1 β with L-NAME (B) and IL-1 β with aminoguanidine bicarbonate (C)

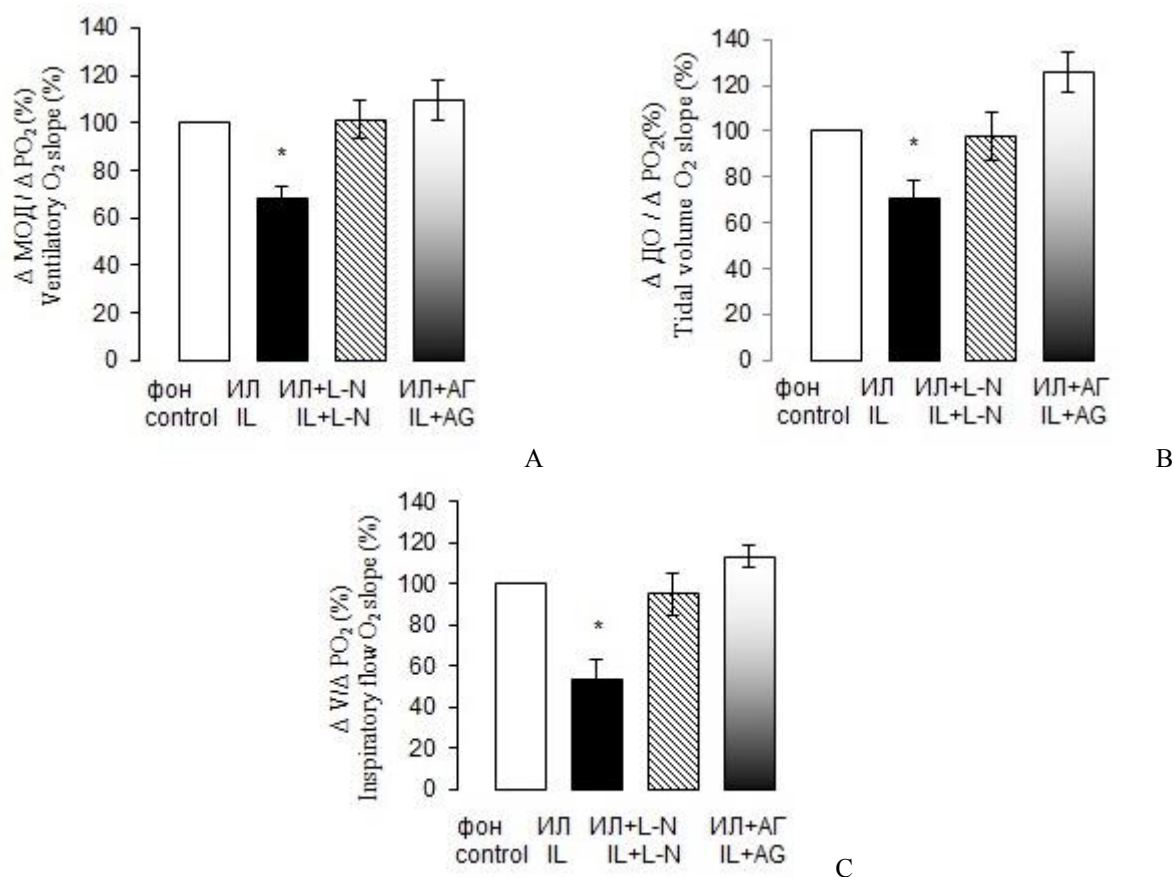


Рис. 2. Устранение ингибирующего влияния ИЛ-1 β на вентиляторный гипоксический ответ при действии L-NAME и аминогуанидина бикарбоната через 40 мин после системного введения ИЛ-1 β .

По оси ординат – прирост минутного объема дыхания (А), дыхательного объема (В), средней скорости инспираторного потока (С) при гипоксической стимуляции на фоне повышения системного уровня ИЛ-1 β .

* – достоверные отличия от фона при $p \leq 0,05$

Fig. 2. Elimination of IL-1 β inhibitory effect on the ventilatory hypoxic response under L-NAME and aminoguanidine bicarbonate, 40 minutes after IL-1 β systemic administration.

The Y-axis shows an increase in the minute respiration volume (A), tidal volume (B), and the average inspiratory flow rate (C) under hypoxic stimulation against the background of systemic IL-1 β level increase.

* – differences are significant ($p \leq 0.05$) compared with the background value

Полученные данные указывают на то, что экзогенное повышение в циркуляторном русле уровня ИЛ-1 β оказывает влияние не только на паттерн дыхания, но и на хеморефлекторные механизмы регуляции дыхания. Под действием этого цитокина увеличивается дыхательный объем, наблюдается тенденция к увеличению частоты дыхательных движений, что приводит к увеличению минутного объема дыхания. Однако наряду с этим ИЛ-1 β значительно снижает вентиляционный ответ на гипоксию, что подтверждает

данные, полученные нами в предыдущих исследованиях, в которых было обнаружено ослабление вентиляционного ответа и на гипоксию, и на гиперкапнию при внутричерепных интравентрикулярных введениях ИЛ-1 β [14, 15]. Ослабление дыхательных хеморефлексов, лежащих в основе регуляции функции внешнего дыхания, ведет к ухудшению компенсаторных возможностей дыхательной системы и может стать одной из причин развития дыхательной недостаточности при гиперцитокинемии. Полученные данные

позволяют предполагать, что чрезмерное эндогенное повышение уровня провоспалительных цитокинов при развитии системного воспаления также может ухудшать вентиляционную функцию легких.

На сегодняшний день практически не изучены пути, посредством которых повышение системного уровня цитокинов влияет на функцию респираторной системы. По всей вероят-

ности, они являются комплексными и могут включать в себя множество вторичных посредников. Усиление синтеза оксида азота клетками цереброваскулярного эндотелия, которое происходит при повышении содержания провоспалительных цитокинов в крови, может оказаться важным механизмом, определяющим влияние воспаления на респираторную функцию [14, 16, 18–21].

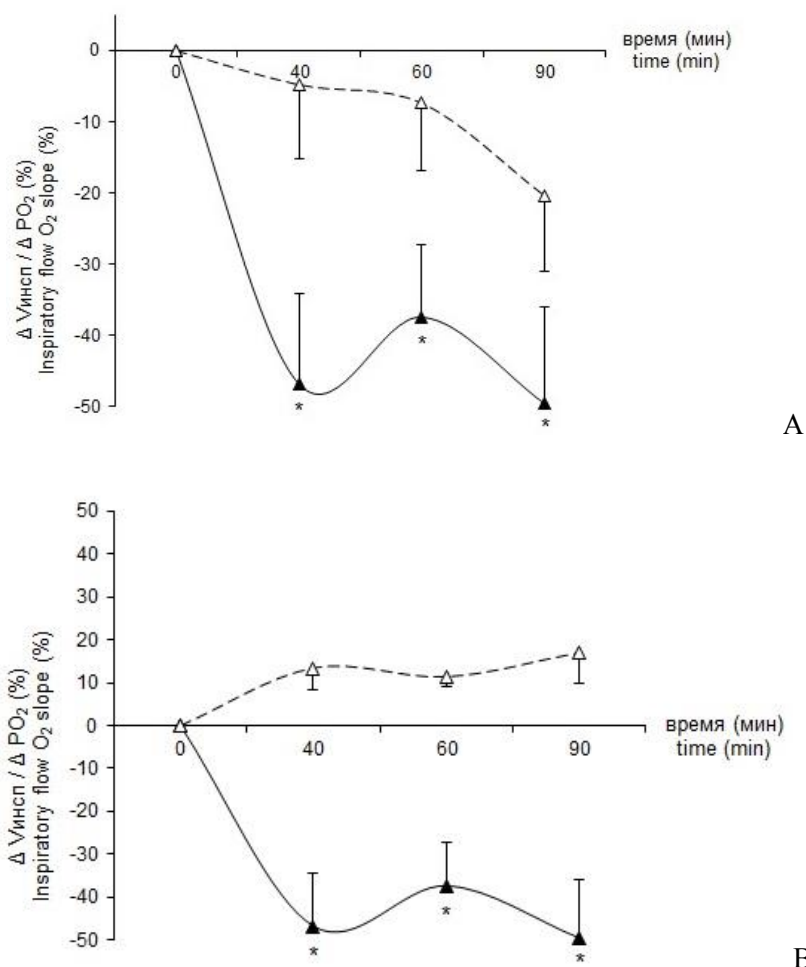


Рис. 3. Влияние L-NAME и аминогуанидина бикарбоната на модуляцию параметров гипоксического вентиляторного ответа, вызванную системным введением ИЛ-1 β . По оси ординат – нормированный прирост средней скорости инспираторного потока.

Сплошная линия – при системном введении ИЛ-1 β , пунктирная линия – при системном введении ИЛ-1 β на фоне действия L-NAME (А), на фоне действия аминогуанидина бикарбоната (В).

* – достоверные отличия от фона при $p \leq 0,05$

Fig. 3. The effect of L-NAME and aminoguanidine bicarbonate on the modulation of the hypoxic ventilatory response parameters caused by systemic IL-1 β administration.

The Y-axis shows the normalized increase in the inspiratory flow average velocity. The solid line is for systemic IL-1 β administration, the dashed line is for systemic IL-1 β administration against under L-NAME (A), under aminoguanidine bicarbonate (B).

* – differences are significant ($p \leq 0.05$) compared with the background value

Это предположение подтверждается результатами проведенного нами исследования, которые прямо указывают на то, что ингибирование синтеза оксида азота резко ослабляет или полностью устраняет влияние ИЛ-1 β на функцию внешнего дыхания. Результаты нашего исследования показали, что повышенные системного уровня ИЛ-1 β влияет не только на параметры внешнего дыхания, как было показано ранее [16], но и на базовые хеморефлекторные механизмы регуляции вентиляционной функции легких, ослабляя рефлекторное усиление легочной вентиляции в ответ на снижение содержания кислорода в крови. Кроме того, применение разных ингибиторов синтазы оксида азота позволяет сделать более конкретный вывод об участии нитрергических путей в реализации респираторных эффектов ИЛ-1 β .

Как известно неспецифический ингибитор L-NAME препятствует образованию в организме оксида азота, воздействуя на все три изоформы NO-синтаз – индуцибельную, нейрональную и эндотелиальную. При его введении наблюдалось значительное ослабление респираторных эффектов ИЛ-1 β . Снижалось влияние данного цитокина на объемно-временные параметры паттерна дыхания, устранялось изменение вентиляционного ответа на гипоксию, вызванное действием ИЛ-1 β . Однако ингибирование только индуцибельной NO-синтазы с помощью специфического ингибитора iNOS аминоксидина бикарбоната оказывало такой же эффект. Респираторные влияния ИЛ-1 β нивелировались даже в большей степени, чем при

использовании неспецифического ингибитора L-NAME. Это свидетельствует о том, что основным механизмом, обеспечивающим участие оксида азота в реализации респираторных эффектов ИЛ-1 β при его экзогенном введении в относительно большой дозе, является усиление iNOS-активности.

Заключение. Таким образом, полученные данные позволяют предполагать, что при повышении системного уровня провоспалительных цитокинов одним из механизмов реализации их респираторных эффектов является усиление синтеза NO клетками церебрального эндотелия. Небольшая молекула NO может легко преодолевать гематоэнцефалический барьер, проникать внутрь нервных клеток, минуя мембранные рецепторы, и влиять на внутриклеточные процессы, изменяющие функциональное состояние нейронов, участвующих в центральной регуляции паттерна дыхания. Оксид азота является также индуктором циклооксигеназной активности, регулирующей синтез простагландинов, оказывающих тормозное влияние на медуллярные инспираторные нейроны, что может быть причиной ослабления вентиляционного ответа на гипоксию. Кроме того, нельзя исключать и возможное влияние повышенного уровня NO на периферические хеморецепторы, расположенные в кровеносном русле. Снижение чувствительности каротидных хеморецепторов также может явиться причиной ослабления вентиляционного гипоксического ответа, которое наблюдалось нами при повышении содержания ИЛ-1 β в циркуляторном русле.

Работа поддержана ПРАН 0134-2018-0004 «Кортико-висцеральные взаимоотношения при адаптационных и дезадаптационных процессах в организме: роль интеграции нервной, гормональной и иммунной регуляций» по программе ПРАН П.43 «Фундаментальные основы технологии физиологических адаптаций».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1 от эксперимента в клинику. Медицинская иммунология. 2001; 3 (3): 431–438.
2. Rothwell N.J., Hopkins S.J. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action. Trends. Neurosci. 1995; 18: 130–136.
3. Степанчиков М.Ю. Цитокины как нейромодуляторы в центральной нервной системе. Нейрохимия. 2005; 22 (1): 5.

4. Мюльберг А.А., Гришина Е.В. Цитокины как медиаторы нейроиммунных взаимодействий. Успехи физиологических наук. 2006; 37 (1): 18.
5. Nadeau S., Rivest S. Effect of circulation tumor necrosis factor on the neuronal activity and expression of the genes encoding the tumor necrosis factor (p55 and p75) in the rat brain: a view from the blood-brain barrier. *Neuroscience*. 1999; 93 (4): 1449.
6. Dantzer R., Konsman J.P., Bluthé R.M., Kelley K.W. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? *Auton. Neurosci.* 2000; 85: 60.
7. Bajetto A., Bonavia R., Barbero S., Schettini G. Characterization of chemokines and their receptors in the central nervous system: physiopathological implications. *J. Neurochem.* 2002; 82: 1311.
8. Minami M., Katayama T., Satoh M. Brain cytokines and chemokines: roles in ischemic injury and pain. *J. Pharmacol. Sci.* 2006; 100: 461.
9. Vernooy J.H., Kucukaycan M., Jacobs J.A., Chavannes N.H., Buurman W.A., Dentener M.A., Wouters E.F. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumour necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1218–1224.
10. Godoy I., Campana A.O., Geraldo R.R. Cytokines and dietary energy restriction in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 920
11. Koechlin C., Couillard A., Cristol J.P. Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidative stress in COPD? *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 538.
12. Vassilakopoulos T., Divangahi M., Rallis G. Differential cytokine gene expression in the diaphragm in response to strenuous resistive breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 154.
13. Данилова Г.А., Александрова Н.П. Изменение вентиляторного ответа на гипоксию при повышении уровня интерлейкина-1 β в крови и цереброспинальной жидкости. Ульяновский медико-биологический журнал. 2012; 2: 92–97.
14. Aleksandrova N.P., Danilova G.A., Aleksandrov V.G. Interleukin-1beta suppresses the ventilatory hypoxic response in rats via prostaglandin-dependent pathways. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2017; 95 (6): 681–685. DOI: 10.1139/cjpp-2016-0419.
15. Данилова Г.А., Александрова Н.П., Александров В.Г. Изменение вентиляторного ответа на гиперкапнию при экзогенном повышении уровня интерлейкина-1бета в крови и цереброспинальной жидкости. Ульяновский медико-биологический журнал. 2015; 2: 118–124.
16. Graff G.R., Gozal D. Cardiorespiratory responses to interleukin-1beta in adult rats: role of nitric oxide, eicosanoids and glucocorticoids. *Arch. Physiol. Biochem.* 1999; 107: 97–112.
17. Rebuck A.S., Campbell E.J. A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 109: 345–350.
18. Ericsson A., Liu C., Hart R.P., Sawchenko P.E. Type 1 interleukin-1 receptor in the rat brain: distribution, regulation, and relationship to sites of IL-1-induced cellular activation. *J. Comp. Neurol.* 1995; 361: 681–698.
19. Nakamori T., Morimoto A., Murakami N. Effect of a central CRF antagonist on cardiovascular and thermoregulatory responses induced by stress or IL-1 β . *American Journal of Physiology.* 1993; 265: 834–839.
20. Watanabe T., Tan N., Saiki Y., Makisumi T., Nakamura S. Possible involvement of glucocorticoids in the modulation of interleukin-1-induced cardiovascular responses in rats. *Journal of Physiology.* 1996; 491 (1): 231–239.
21. Herlenius E. An inflammatory pathway to apnea and autonomic dysregulation. *Respiratory Physiology and Neurobiology.* 2011; 178: 449–457.

Поступила в редакцию 05.07.2019; принята 25.10.2019.

Авторский коллектив

Клиникова Анна Андреевна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории физиологии дыхания, ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, младший научный сотрудник. 190034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6; e-mail: klinnikova.an@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2728-423X>.

Данилова Галина Анатольевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии дыхания, ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, научный сотрудник. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6; e-mail: galdanilova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8091-0618>.

Александрова Нина Павловна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией физиологии дыхания, ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, зам. директора по научной работе. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6; e-mail: naleks54@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5564-161X>.

Образец цитирования

Клиникова А.А., Данилова Г.А., Александрова Н.П. Участие оксида азота в проявлении респираторных эффектов экзогенного повышения уровня ИЛ-1 β в кровеносной системе. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 91–102. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-91-102.

NITROGEN OXIDE ROLE IN MANIFESTATION OF RESPIRATORY EFFECTS OF INCREASED EXOGENOUS IL-1 β LEVEL IN BLOOD-VASCULAR SYSTEM

A.A. Klinnikova, G.A. Danilova, N.P. Aleksandrova

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

The purpose of the study is to identify the role of nitrenergic mechanisms in the ability of the pro-inflammatory cytokine IL-1 β to influence the respiration pattern and hypoxic ventilation response.

Materials and Methods. The experiments were performed on 42 anesthetized rats. To conduct an inhibitory analysis of the nitric oxide role in the manifestation of IL-1 β respiratory effects, the authors used a non-selective inhibitor of NO-synthases of Nitro-L-arginine-methyl ether (L-NAME), and a highly specific inhibitor of inducible nitric oxide synthase, aminoguanidine bicarbonate. The hypoxic ventilation response was evaluated by a rebreathing method with a hypoxic gas mixture before and after intravenous administration of human recombinant IL-1 β . Pneumatic tachometry was used to register the parameters of external respiration.

Results. Intravenous administration of IL-1 β has an activating effect on respiration and causes an increase in tidal volume by 36 \pm 5.2 %, minute respiration volume by 23 \pm 3.8 % and average inspiratory flow rate by 20 \pm 3.0 %. However, an increase in IL-1 β systemic level decreases the ventilation response to hypoxia. Inhibition of NO-synthase activity with both L-NAME and aminoguanidine reduces IL-1 β respiratory effects.

Conclusion. One of the mechanisms to implement the respiratory effects of the key pro-inflammatory cytokine IL-1 β in case of increase in its circulating level is an increase in the synthesis of nitric oxide with vascular endothelium cells.

Keywords: cytokines, interleukin-1 β , ventilation, ventilation response to hypoxia, hypoxic chemoreflex, nitric oxide.

This work is supported by PRAN 0134-2018-0004 “Cortical and-visceral relationships under adaptive and maladaptive processes in the body: Integrative role of nervous, hormonal and immune regulation”, program PRAN PI.43 “Fundamentals of the physiological adaptation technology”.

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

References

1. Simbirtsev A.S. Interleukin-1 ot eksperimenta v kliniku [Interleukin-1 from the experiment to the clinic]. *Meditinskaya immunologiya*. 2001; 3 (3): 431–438 (in Russian).
2. Rothwell N.J., Hopkins S.J. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action. *Trends. Neurosci*. 1995; 18: 130–136.
3. Stepanichev M.Yu. Tsitokiny kak neyromodulyatory v tsentral'noy nervnoy sisteme [Cytokines as neuromodulators in the central nervous system]. *Neyrokhimiya*. 2005; 22 (1): 5 (in Russian).

4. Myul'berg A.A., Grishina E.V. Tsitokiny kak mediatory neyroim-munnykh vzaimodeystviy [Cytokines as mediators of neuroimmune interactions]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2006; 37 (1): 18 (in Russian).
5. Nadeau S., Rivest S. Effect of circulation tumor necrosis factor on the neuronal activity and expression of the genes encoding the tumor necrosis factor (p55 and p75) in the rat brain: a view from the blood-brain barrier. *Neuroscience*. 1999; 93 (4): 1449.
6. Dantzer R., Konsman J.P., Bluthé R.M., Kelley K.W. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? *Auton. Neurosci.* 2000; 85: 60.
7. Bajetto A., Bonavia R., Barbero S., Schettini G. Characterization of chemokines and their receptors in the central nervous system: physiopathological implications. *J. Neurochem.* 2002; 82: 1311.
8. Minami M., Katayama T., Satoh M. Brain cytokines and chemokines: roles in ischemic injury and pain. *J. Pharmacol. Sci.* 2006; 100: 461.
9. Vernooij J.H., Kucukaycan M., Jacobs J.A., Chavannes N.H., Buurman W.A., Dentener M.A., Wouters E.F. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumour necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1218–1224.
10. Godoy I., Campana A.O., Geraldo R.R. Cytokines and dietary energy restriction in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 920
11. Koechlin C., Couillard A., Cristol J.P. Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidative stress in COPD? *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 538.
12. Vassilakopoulos T., Divangahi M., Rallis G. Differential cytokine gene expression in the diaphragm in response to strenuous resistive breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 154.
13. Danilova G.A., Aleksandrova N.P. Izmenenie ventilyatornogo otveta na gipoksiyu pri povyshenii urovnya interleykina-1 β v krovi i tserebrospinal'noy zhidkosti [Changes in the ventilatory response to hypoxia under interleukin-1 β increasing levels in blood and cerebrospinal fluid]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2012; 2: 92–97 (in Russian).
14. Aleksandrova N.P., Danilova G.A., Aleksandrov V.G. Interleukin-1beta suppresses the ventilatory hypoxic response in rats via prostaglandin-dependent pathways. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2017; 95 (6): 681–685. DOI: 10.1139/cjpp-2016-0419.
15. Danilova G.A., Aleksandrova N.P., Aleksandrov V.G. Izmenenie ventilyatornogo otveta na giperkapniyu pri ekzogennom povyshenii urovnya interleykina-1beta v krovi i tserebrospinal'noy zhidkosti [Changes in the ventilatory response to hypercapnia under exogenous increase in interleukin-1 beta level in blood and cerebrospinal fluid]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2015; 2: 118–124 (in Russian).
16. Graff G.R., Gozal D. Cardiorespiratory responses to interleukin-1beta in adult rats: role of nitric oxide, eicosanoids and glucocorticoids. *Arch. Physiol. Biochem.* 1999; 107: 97–112.
17. Rebeck A.S., Campbell E.J. A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 109: 345–350.
18. Ericsson A., Liu C., Hart R.P., Sawchenko P.E. Type 1 interleukin-1 receptor in the rat brain: distribution, regulation, and relationship to sites of IL-1-induced cellular activation. *J. Comp. Neurol.* 1995; 361: 681–698.
19. Nakamori T., Morimoto A., Murakami N. Effect of a central CRF antagonist on cardiovascular and thermoregulatory responses induced by stress or IL-1 β . *American Journal of Physiology*. 1993; 265: 834–839.
20. Watanabe T., Tan N., Saiki Y., Makisumi T., Nakamura S. Possible involvement of glucocorticoids in the modulation of interleukin-1-induced cardiovascular responses in rats. *Journal of Physiology*. 1996; 491 (1): 231–239.
21. Herlenius E. An inflammatory pathway to apnea and autonomic dysregulation. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2011; 178: 449–457.

Received 05 July 2019; Accepted 25 October 2019.

Information about the authors

Klennikova Anna Andreevna, Post-Graduate Student, Junior Researcher, Laboratory of Respiratory Physiology, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Junior Researcher. 199034, Russia, St. Petersburg, Makarov Embankment, 6; e-mail: klennikova.an@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2728-423X>.

Danilova Galina Anatol'evna, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Laboratory of Respiratory Physiology, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Scientific Associate. 199034, Russia, St. Petersburg, Makarov Embankment, 6; e-mail: galdanilova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8091-0618>.

Aleksandrova Nina Pavlovna, Doctor of Sciences (Biology), Head of the Laboratory of Respiratory Physiology, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Assistant Director in Research Work. 199034, Russia, St. Petersburg, Makarov Embankment, 6; e-mail: naleks54@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5564-161X>.

For citation

Klinnikova A.A., Danilova G.A., Aleksandrova N.P. Uchastie oksida azota v proyavlenii respiratornykh effektov ekzogenogo povysheniya urovnya IL-1 β v krovenosnoy sisteme [Nitrogen oxide role in manifestation of respiratory effects on increased exogenous IL-1B level in blood-vascular system]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 91–102. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-91-102.

УДК 612.063/616-092.12/577.334/663.252.61/678.746
DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-103-113

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ ПОЛИФЕНОЛАМИ ВИНОГРАДА

Ю.И. Шрамко¹, А.В. Кубышкин¹, И.И. Фомочкина¹, Л.Л. Алиев¹,
Д.В. Чегодарь¹, Ю.А. Огай², И.В. Черноусова²,
С.В. Литвинова¹, К.О. Таримов¹

¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия;
²ООО «Рессфуд», г. Ялта, Россия

Жировая ткань при ожирении производит большее количество активных форм кислорода и воспалительных цитокинов, что приводит к развитию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и метаболического синдрома (МС). В последнее время возрастает интерес к использованию продуктов натурального происхождения для коррекции оксидативного стресса. Поэтому представляется актуальным изучение полифенольных продуктов переработки винограда (ПППВ) для разработки методов профилактики и терапии проявлений окислительного стресса.

Цель – изучение антиоксидантных профилей при МС, а также эффективности его патогенетической коррекции ПППВ.

Материалы и методы. Оценивали отношение активности пероксидазы (ПА) и активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП), а также церулоплазмину (Ц) и ПА.

Результаты. Показана определённая стереотипность изменений в системах антиоксидантной и антипротеолитической защиты при МС. Так, при МС регистрировалось снижение ПА/ТБК-АП (2,3 по сравнению с 16,6 в норме) и повышение Ц/ПА (3,17 по сравнению с 0,62 в норме). В случае применения «Фэнора» для коррекции проявлений МС происходила нормализация содержания супероксиддисмутазы, наблюдался самый высокий среди экспериментальных животных уровень ТБК-активных продуктов. Коррекция МС с помощью «Фэнора» была эффективна: соотношение ПА/ТБК было в 2 раза выше, чем в контроле, а отношение Ц/ПА составляло 0,86. Уровни каталазы и супероксиддисмутазы были в 5 и 1,3 раза выше нормы соответственно.

Заключение. Нормализация отношений ПА/ТБК-АП и Ц/ПА при применении препарата «Фэнор» позволяет использовать ПППВ с высоким содержанием полифенолов для коррекции антиоксидантного статуса и снижения проявлений ССВР.

Ключевые слова: оксидативный стресс, полифенолы винограда.

Введение. В норме соотношение активных форм кислорода и антиоксидантов в организме человека сбалансировано. Однако как повышение продукции производных свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, так и истощение антиоксидантных защитных механизмов приводит к развитию так называемого оксидативного, или окислительного, стресса (ОС) [1]. Известно, что одним из важнейших факторов, вызывающих оксидативный стресс, является абдоминальное ожирение [2, 3]. Жировая ткань при ожирении про-

изводит большее количество активных форм кислорода, а также секреторирует различные воспалительные цитокины, приводящие к развитию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и метаболического синдрома (МС) [4]. Полагают, что преобладание продукции этих провоспалительных медиаторов над противовоспалительными адипокинами (прежде всего адипонектином) является главным механизмом, лежащим в основе неблагоприятных последствий абдоминального ожирения и последующего оксидативного стресса.

В последнее время возрастает интерес к использованию продуктов натурального происхождения для коррекции оксидативного стресса [5–8]. Клиническими испытаниями последних лет [9–12], а также нашими исследованиями [13–16] подтверждена активность полифенольных продуктов переработки винограда (ПППВ) при ОС и его последствиях. Между тем даже в настоящее время принципы лечения, а особенно профилактики различных нарушений и заболеваний во многом не базируются на общих механизмах, одним из которых и является развитие оксидативного стресса. Поэтому представляется актуальным изучение применения ПППВ для разработки методов профилактики и терапии проявлений окислительного стресса.

Цель исследования. Изучение особенностей антиоксидантных профилей при метаболическом синдроме, а также эффективности их патогенетической коррекции при помощи ПППВ.

Материалы и методы. Работа выполнена в стандартных условиях вивария. Протокол экспериментальной части исследования на этапах содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [17] и ГОСТ 3 53434-2009 [18]. При завершении научных исследований выведение животных из опыта проводили путем декапитации с соблюдением требований гуманности согласно рекомендациям [19].

Экспериментальные исследования по изучению биологических эффектов ПППВ при метаболическом синдроме проведены на 30 белых крысах-самцах линии Wistar массой 180–200 г (возраст 10–12 нед.) с использованием фруктозной модели метаболического синдрома [20]. Животные всех групп в течение 12 нед. получали стандартную пищу.

Крысы были разделены на 3 группы: 1-я контрольная получала питьевую воду; 2-я контрольная и 1-я экспериментальная группы в качестве питья получали 2,5 % раствор фруктозы. 1-я экспериментальная группа дополнительно ежедневно перорально с помо-

щью зонда на протяжении 12 нед. вместе с 0,05 мл воды получала препарат «Фэнкор» (производство ООО «Рессфуд») с суммарным содержанием полифенолов 181,53 г/дм³ (что составляло в среднем 0,05 мл препарата на одну крысу).

У контрольных и опытных животных кровь для исследований получали путем декапитации под эфирным наркозом. У животных всех групп исследовали интенсивность свободнорадикального окисления липидов по концентрации активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП), антиокислительный потенциал – по пероксидазной (ПА) и каталазной активности. Проводили оценку основного сывороточного антиоксиданта церулоплазмينا (ЦП) и антиокислительного фермента супероксиддисмутазы. Также определяли активность ферментов протеолиза и их ингибиторов – трипсиноподобную, эластазоподобную активность, активность α -1-антитрипсина и кислотостабильных ингибиторов (по стандартным методикам [21]).

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением методов вариационной статистики с вычислением средних величин (M), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием t-критерия Стьюдента. За достоверную принималась разность средних значений при $p < 0,05$.

Результаты. В группах животных с моделированным метаболическим синдромом отмечалось выраженное снижение активности супероксиддисмутазы на 30 %, α -1-антитрипсина на 66 % ($p < 0,05$) и каталазной активности на 60 % ($p < 0,05$) по отношению к контрольным значениям (табл. 1).

Также сниженными были трипсиноподобная (на 55 %) и эластазоподобная активности (на 65 %; $p < 0,05$). Однако уровень ЦП в группе животных с моделируемым метаболическим синдромом незначительно превышал нормальные значения, что сопровождалось увеличением содержания ТБК-активных продуктов на 34 %. В случае применения «Фэнкора» для коррекции проявлений метаболического синдрома происходила нормализация содержания супероксиддисмутазы, наблю-

дался самый высокий среди экспериментальных животных уровень ТБК-активных продуктов. Уровень ЦП был ниже контрольных значений.

Обсуждение. Нашими исследованиями показана определённая стереотипность изменений в системах антиоксидантной и антипро-

теолитической защиты при метаболическом синдроме (табл. 1, 2).

Изменения указывают, по нашему мнению, на активизацию свободнорадикального повреждения вследствие снижения антиоксидантной защиты и последующей активации систем протеолиза.

Таблица 1

Table 1

Сравнительная характеристика параметров оксидативного стресса при МС и его коррекции ПППВ

Comparative characteristics of oxidative stress parameters in MS and its remodeling with GPs

	МС, n=10 MS, n=10	«Фэнэнокор», n=10 "Fenokor", n=10	Норма, n=10 Norm, n=10
СОД SDA	233,68±45,36	317,23±91,88	330,12±82,6
ЦП CC	373,77±77,73	298,38±66,04	350,75±97,61
ТБК-А TBA-A	51,24±12,20	73,47±17,16	33,89±9,24
ПА PA	117,89±58,11*	348,31±111,09	563,86±57,94
КА CA	20,15±3,88	21,23±6,41	12,24±3,30
АТА AAT	19,29±5,10*	18,29±5,19*	56,77±5,56
КСИ ASI	7,40±0,83	8,38±0,66	8,52±0,46
ТПА TLA	0,34±0,07*	0,38±0,07	0,76±0,02
ЭПА ELA	0,77±0,17*	0,88±0,08*	2,25±0,28

Примечания: 1. МС – группа животных с моделированным метаболическим синдромом; «Фэнэнокор» – группа животных с моделированным метаболическим синдромом, скорректированным приемом препарата «Фэнэнокор»; норма – группа интактных животных; СОД – активность супероксиддисмутазы (ед./мл); ЦП – концентрация церулоплазмينا (мг/мл); ТБК-А – концентрация ТБК-активных продуктов (нМ МДА/мг); ПА – пероксидазная активность (мМ/(л·с)); КА – каталазная активность (мМ/гНв); АТА – α -1-антитрипсин (ИЕ/мл); КСИ – кислотостабильные ингибиторы (ИЕ/мл); ТПА – трипсиноподобная активность (мкМ/(мл·мин)), ЭПА – эластазоподобная активность (мкМ/(мл·мин)). 2. * – достоверность различий ($p < 0,05$) показателей животных, получавших препараты начиная с 5-й нед., и животных, не получавших препараты.

Notes: 1. MS is a group of animals with a simulated metabolic syndrome; "Fenokor" is a group of animals with a simulated metabolic syndrome, corrected by "Fenokor" intake; norm is a group of intact animals; SDA – superoxide dismutase activity (un./ml); CC – ceruloplasmin concentration (mg/ml); TBA-AP – concentration of TBA-active products (nM MDA/mg); PA – peroxydase activity (mm/(l sec)); CA – catalase activity (mM/gHb); AAT – α -1-antitrypsin (IU/ml); ASA – acid stable inhibitors activity (IU/ml); TLA – trypsin-like activity (mcIU/(ml·min)), ELA – elastase-like activity (mcIU/(ml·min)). 2. * – significance of differences ($p < 0.05$) in animals treated with drugs starting with the 5th week and untreated animals.

Таблица 2
Table 2

Изменение баланса между продуктами свободнорадикального окисления и антиоксидантами при развитии метаболического синдрома и его коррекции ПППВ

Changes in the balance between free radical oxidation products and antioxidants under metabolic syndrome and its remodeling with GPs

Коэффициенты Coefficients	МС, n=10 MS, n=10	Фэнокор, n=10 Fenokor, n=10	Норма, n=10 Norm, n=10
ПА/ТБК-А РА/ТВА-А	2,3	4,8	16,6
ЦП/ПА СС/РА	3,17	0,86	0,62

Особенностью реакции антиоксидантной системы при МС был прежде всего рост уровня ЦП – относительно медленный процесс, характерный для хронических состояний. Также ЦП выступает ингибитором перекисного окисления липидов [22, 23]. В нашем эксперименте, по-видимому, возникла повышенная потребность в антиоксидантах, что подтверждалось увеличением содержания ТБК-активных продуктов. Известно, что продукты, образованные при проведении ТБК-теста, свидетельствуют о присутствии и пропорциональных количествах липидных перекисей [24]. Следовательно, при метаболическом синдроме наблюдалась выраженная активация перекисного окисления липидов, сопровождавшаяся снижением пероксидазной активности более чем в 5 раз. Последнее вместе со снижением активности супероксиддисмутазы и резким снижением соотношения ПА/ТБК-А (2,3 в сравнении с 16,6 в норме) и повышением соотношения ЦП/ПА (3,17 в сравнении с 0,62 в норме) свидетельствовало о срыве антиокислительного потенциала. Также, по-видимому, активные формы кислорода способствуют снижению протеазной и антипротеазной активности (ТПА снизилась в 2 раза, а ЭПА и активность α -1-антитрипсина – в 3 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) при сохранной активности КСИ), что отражает повреждающую роль системной воспалительной реакции и оксидативного стресса. Наши результаты согласуются с исследованиями последних лет, показывающими, что, хотя продукция активных

форм кислорода приводит к увеличению митохондриального дыхания во время стимулирования бета-клеток поджелудочной железы глюкозой и другими источниками энергии при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа, экспрессия генов антиоксидантной защиты в бета-клетках необычно низка [25].

Коррекция метаболического синдрома при помощи «Фэнокора» была эффективной. Концентрация супероксиддисмутазы – важнейшего антиоксиданта цитозоля клеток – находилась в пределах нормы, как и уровень КСИ (табл. 1, 2). В то же время в этой группе имела тенденция к повышению уровня пероксидазной активности (соотношение ПА/ТБК составляло 4,8, что в 2 раза выше такового при МС). Соотношение ЦП/ПА составляло 0,86, лишь незначительно превышая норму. Кроме того, оставались сниженными активность ТПА, ЭПА и АТА, хотя и отмечалась тенденция к нормализации. Таким образом, высокое содержание полифенолов в препарате «Фэнокор» привело к повышению эффективности антиоксидантной защиты и нормализации ингибиторного потенциала организма экспериментальных животных.

Заключение. Проблема так называемых антиоксидантных профилей в настоящее время является достаточно актуальной [26, 27]. Тем не менее в литературе последних лет отсутствуют четкие критерии, которые позволили бы индивидуализировать и скорректировать антиоксидантную терапию/профилактику в соответствии с соотношением актив-

ных форм кислорода и антиоксидантов. Имеется ряд индексов для оценки окислительного стресса [28–32] при различных заболеваниях и состояниях. Но в большинстве своем их вычисление предполагает оперирование громоздкими формулами с измерением целого ряда показателей, что непригодно для экспресс-оценки тяжести окислительного стресса, которая необходима для контроля лечения и профилактики индуцированных окислительным стрессом состояний.

Нами предлагается экспресс-метод оценки баланса между продуктами свободнорадикального окисления и антиоксидантами. Метод основан на вычислении двух отношений:

– отношение пероксидазной активности (ПА) и содержания ТБК-активных продуктов. Отношение характеризует состояние перекисного окисления липидов, так как ПА активи-

рует образование простагландинов из арахидоновой кислоты, а ТБК-тест основан на способности ТБК реагировать с малоновым альдегидом, промежуточным продуктом этапа энзиматического окисления арахидоновой кислоты и конечным продуктом окислительной дегградации липидов. Таким образом, данное отношение прослеживает все основные этапы ПОЛ;

– отношение содержания церулоплазмина (ЦП) и пероксидазной активности. Отношение характеризует состоятельность эндогенной антиоксидантной системы, важнейшим представителем которой является ЦП.

Нормализация этих отношений при применении препарата «Фэнкор» позволяет использовать ПППВ с высоким содержанием полифенолов для коррекции антиоксидантного статуса и снижения проявлений ССВР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P.* Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging.* 2018; 13: 757–772. DOI: 10.2147/CIA.S158513.
2. *Le Lay S., Simard G., Carmen Martinez M., Ramarosan Andriantsitohaina.* Oxidative Stress and Metabolic Pathologies: From an Adipocentric Point of View. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2014; 2014. DOI: 10.1155/2014/908539.
3. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., Строев Ю.И.* Патологическая физиология. Т. II: Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). СПб.; 2007: 703–722.
4. *Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Колпаков Ф.А.* Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях. *Сибирское медицинское обозрение.* 2009; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/transkriptisionnyy-faktor-nf-b-igraet-klyuchevuyu-rol-v-regulyatsii-genov-uchastvuyuschih-v-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiyah> (дата обращения 12.07.2018).
5. *Poljsak B.* Strategies for Reducing or preventing the Generation of Oxidative Stress. Hindawi Publishing Corporation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2011; 2011. DOI: 10.1155/2011/194586.
6. *Hee Soong Jung, Yun Lim, Eun-Kyoung Kim.* Therapeutic Phytochemical Compounds for Obesity and Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 21505–21537. DOI: 10.3390/ijms151121505.
7. *Deepak M. Kasote, Surendra S. Katyare, Mahabaleshwar V. Hegde, Hanhong Bae.* Significance of Antioxidant Potential of Plants and its Relevance to Therapeutic Applications. *Int. J. Biol. Sci.* 2015; 11 (8): 982–991. DOI: 10.7150/ijbs.12096.
8. *Mingjing Gao, Zhen Zhao, Pengyu Lv, YuFang Li, Juntao Gao, Michael Zhang, Baolu Zhao.* Quantitative combination of natural anti-oxidants prevents metabolic syndrome by reducing oxidative stress. *Redox Biol.* 2015; 6: 206–217. DOI: 10.1016/j.redox.2015.06.013.
9. *Mingjing Gao, Zhen Zhao, Pengyu Lv, YuFang Li, Juntao Gao, Michael Zhang, Baolu Zhao.* Quantitative combination of natural anti-oxidants prevents metabolic syndrome by reducing oxidative stress. *Redox Biol.* 2015; 6: 206–217. DOI: 10.1016/j.redox.2015.06.013.
10. *Vasil Georgiev, Anthony Ananga, Violeta Tsoleva.* Recent Advances and Uses of Grape Flavonoids as Nutraceuticals. *Nutrients.* 2014; 6 (1): 391–415. DOI: 10.3390/nu6010391.
11. *Jeffrey B. Blumberg, Joseph A. Vita, C.-Y. Oliver Chen.* Concord Grape Juice Polyphenols and Cardiovascular Risk Factors: Dose-Response Relationships. *Nutrients.* 2015; 7: 10032–10052. DOI: 10.3390/nu7125519.

12. *Urquiaga I., Troncoso D., Mackenna M.J., Urzúa C., Pérez D., Dicenta S., de la Cerda P.M., Amigo L., Carreño J.C., Echeverría G., Rigotti A.* The Consumption of Beef Burgers Prepared with Wine Grape Pomace Flour Improves Fasting Glucose, Plasma Antioxidant Levels, and Oxidative Damage Markers in Humans: A Controlled Trial. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1388. DOI: 10.3390/nu10101388.
13. *Paula Silva, Antoni Sureda, Josep A. Tur, Pierre Andreoletti, Mustapha Cherkaoui-Malki, Norbert Latruffe.* How efficient is resveratrol as an antioxidant of the Mediterranean Diet, towards alterations during the aging process? *Free Radical Research*. 2019; 1: 1–311. DOI: 10.1080/10715762.2019.1614176.
14. *Kubyshkin A.V., Fomochkina I.I., Ogai Y.A., Shramko Y.I., Aliev L.L., Chegodar D.V., Chernousova I.V.* Biological effects of grape polyphenols processing products in experimental metabolic syndrome. *Russian Open Medical Journal*. 2018; 7 (4): 405. DOI: 10.15275/rusomj.2018.0405.
15. *Кубышкин А.В., Шрамко Ю.И., Алиев Л.Л., Бекетов А.А., Огай Ю.А., Черноусова И.В., Фомочкина И.И., Таримов К.О.* Возможности энотерапии в коррекции эффектов экспериментальной гипоксии. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2018; 13 (4): 366–375. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2018.404.
16. *Кубышкин А.В., Авидзба А.М., Фомочкина И.И., Огай Ю.А., Ханферьян Р.А., Шрамко Ю.И., Маркосов В.А., Гугучкина Т.И., Агеева Н.М., Зайцев Г.П., Черноусова И.В.* Эффективность использования насыщенных полифенолами продуктов переработки винограда для профилактики метаболических нарушений в эксперименте. *Вопросы питания*. 2017; 86 (1): 100–107. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28369740> (дата обращения: 18.07.2018).
17. *Шрамко Ю.И., Кубышкин А.В., Давыдова А.А., Фомочкина И.И., Алиев Л.Л., Chegodar D.V.* Коррекция морфофункциональных нарушений в экспериментальном метаболическом синдроме у крыс полифенолами винограда. *Патогенез*. 2017; 15 (4): 43–48. DOI: 10.25557/GM.2018.4.9748.
18. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eight edition.* Washington, DC: The National Academies Press.; 2011: 243. URL: <http://www.nap.edu/catalog/12910.html> (дата обращения: 05.07.18). DOI: 10.17226/12910.
19. *ГОСТ 3 53434-2009.* Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартин-форм; 2010. 11.
20. *Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1.* *Laboratory Animals*. 1996; 30 (4): 298–316. Part 2. *Ibid*. 1997; 31 (1): 1–32.
21. *Решетняк М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н., Фролова М.Ю., Сакута Г.А., Кудрявцев Б.Н.* Модель метаболического синдрома, вызванного кормлением фруктозой: патогенетические взаимосвязи обменных нарушений. *Медицинский академический журнал*. 2011; 3 (11): 23–27. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23059239> (дата обращения: 02.02.2019).
22. *Кубышкин А.В., Харченко В.З., Семенец П.Ф., Алиев Л.Л., Фомочкина И.И., Анисимова Л.В.* Методи визначення активності неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах: Методичні рекомендації. Київ; 2010. 28.
23. *Ващенко В.И., Ващенко Т.Н.* Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии. *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии*. 2008; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologiya-i-farmakologiya-tseruloplazmina-ot-eksperimenta-do-lekarstvennoy-terapii> (дата обращения: 19.01.2019).
24. *Игнатенко В.А., Лысенкова А.В., Калинин А.Л., Казуцик А.Л.* ТБК-активные продукты перекисного окисления липидов эритроцитов в УЗ-поле и при наличии этанола. *Проблемы здоровья и экологии*. 2012; 4 (34). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tbk-aktivnye-produkty-perikisnogo-okisleniya-lipidov-eritrotsitov-v-uz-pole-i-pri-nalichii-etanola> (дата обращения: 19.01.2019).
25. *Маханова Р.С.* К вопросу изучения перекисного окисления липидов. *Известия ОГАУ*. 2011; 29 (1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-izucheniya-perekisnogo-okisleniya-lipidov> (дата обращения: 19.01.2019).
26. *Gerber P.A., Rutter G.A.* The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxid. Redox Signal*. 2017; 26 (10): 501–518. DOI: 10.1089/ars.2016.6755.
27. *Beharry K.D., Cai C.L., Henry M.M., Chowdhury S., Valencia G.B., Aranda J.V.* Co Enzyme Q10 and n 3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Reverse Intermittent Hypoxia Induced Growth Restriction and Improved Antioxidant Profiles in Neonatal Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2017; 6 (4): 103. DOI: 10.3390/antiox6040103.

28. Sabir A.A., Bilbis L.S., Saidu Y., Jimoh A., Iwuala S.O., Isezuo S.A., Kaoje A.U., Abubakar S.A. Oxidative stress among subjects with metabolic syndrome in Sokoto, North Western Nigeria. Niger. J. Clin. Pract. 2016; 19 (1): 128–132. DOI: 10.4103/1119 3077.173705.
29. Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В. Коэффициенты окислительного стресса как способ персонифицирования фармакотерапии в дебюте СД 2 типа. Universum: Медицина и фармакология: электрон. науч. журн. 2015; 1 (14). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1868> (дата обращения: 20.02.2019).
30. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В., Гребенкина Л.А., Солодова Е.И. Оценка окислительного стресса у женщин с нарушениями в постменопаузе с использованием интегрального показателя. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 12: 29–32.
31. Басов А.А., Павлюченко И.И., Быков И.М., Федосов С.Р., Губарева Е.А. Патент РФ № 2436101; 2010.
32. Абакумов М.М., Давыдов Б.В., Голиков А.П., Голиков П.П., Полумисков В.Ю., Матвеев С.Б. Патент РФ № 2226286; 2004.
33. Колесникова Л.И., Толыгина О.А., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А., Долгих М.И., Дашиев Б.Г. Коэффициент окислительного стресса у мужчин репродуктивного возраста при бесплодии. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011; 5 (81): 72–75.

Поступила в редакцию 28.05.2019; принята 14.10.2019.

Авторский коллектив

Шрамко Юлиана Ивановна – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: julianashramko@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4946-7317>.

Кубышкин Анатолий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: Kubyshkin_av@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>.

Фомочкина Ирина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: fomochkina_i@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3065-5748>.

Алиев Леонид Леонидович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: all.spitfire@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9401-4398>.

Чегодарь Денис Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: dvcheg77@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8067-6411>.

Огай Юрий Алексеевич – кандидат технических наук, доцент, директор, ООО «Рессфуд». 298604, Россия, г. Ялта, ул. Кирова, 31; e-mail: enoant@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7619-0766>.

Черноусова Инна Владимировна – кандидат технических наук, старший научный сотрудник, исполнительный директор, ООО «Рессфуд». 298604, Россия, г. Ялта, ул. Кирова, 31; e-mail: cherninna1@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5374-7683>.

Литвинова Светлана Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: slanapatfiz2007@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8271-3415>.

Таримов Кирилл Олегович – студент, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295000, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: kirito.k@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6246-3551>.

Образец цитирования

Шрамко Ю.И., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И., Алиев Л.Л., Чегодарь Д.В., Огай Ю.А., Черноусова И.В., Литвинова С.В., Таримов К.О. Особенности продукции активных форм кислорода и антиоксидантов при экспериментальном метаболическом синдроме и его коррекции полифенолами винограда. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 103–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-103-113.

CHARACTERISTICS OF ACTIVE OXYGEN FORMS AND ANTIOXIDANTS AT EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME AND ITS REMODELING BY GRAPE POLYPHENOLS

Yu.I. Shramko¹, A.V. Kubyskin¹, I.I. Fomochkina¹, L.L. Aliev¹, D.V. Chegodar¹,
Yu.A. Ogay², I.V. Chernousova², S.V. Litvinova¹, K.O. Tarimov¹

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

²Ressud, Yalta, Russia

Adipose tissue in obesity produces more active oxygen forms and inflammatory cytokines, which results in the development of a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and a metabolic syndrome (MS). Recently, there has been a growing interest in natural products for oxidative stress remodeling. Therefore, it is relevant to study grape polyphenols (GPs) to develop certain techniques for oxidative stress prevention and treatment.

The goal of the paper is to examine antioxidant profiles in MS, and the efficacy of its pathogenetic correction with GPs.

Materials and Methods. The authors estimated the ratio of peroxidase (PA) activity and thiobarbituric acid active products (TBA-APs), and the ratio of ceruloplasmin (C) and PA.

Results. The authors observed stereotypical changes in the systems of antioxidant and antiproteolytic protection in MS. Thus, with MS, there was recorded a decrease in PA/TBA-AP ratio (2.3 compared with 16.6 in norm) and an increase in C/PA ratio (3.17 compared with 0.62 in norm). In the case of "Fenokor" administration for MS remodeling, the level of superoxide dismutase became normal. Moreover, the authors observed the highest level of TBA-active products in experimental animals. MS remodeling with Fenokor was effective: PA/TBA ratio was 2 times higher than in the control, and C/PA ratio was 0.86. Catalase and superoxide dismutase levels were 5 and 1.3 times higher than in norm, respectively.

Conclusion. Normalization of PA/TBA-AP and C/PA ratios under "Fenokor" allows us to GPs with a high polyphenol content to correct antioxidant status and reduce systemic inflammatory response syndrome.

Keywords: oxidative stress; grape polyphenols.

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

References

1. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*. 2018; 13: 757–772. DOI: 10.2147/CIA.S158513.
2. Le Lay S., Simard G., Carmen Martinez M., Ramarosan Andriantsitohaina. Oxidative Stress and Metabolic Pathologies: From an Adipocentric Point of View. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014; 2014. DOI: 10.1155/2014/908539.
3. Zaychik A.Sh., Churilov L.P., Stroev Yu.I. *Patologicheskaya fiziologiya. T. II: Patokhimiya (endokrinno-metabolicheskie narusheniya)* [Pathological physiology. Vol. II: Pathochemistry (Endocrine and metabolic disorders)]. St. Petersburg; 2007: 703–722 (in Russian).
4. Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Kolpakov F.A. Transkriptsionnyy faktor NF-κB igraet klyuchevuyu rol' v regulyatsii genov, uchastvuyushchikh v vospalitel'nykh i immunnykh reaktsiyakh [Transcription factor NF-κB as a key factor in gene regulation involved in inflammatory and immune responses]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2009; 3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/transkriptsionnyy-faktor-nf-b-igraet-klyuchevuyu-rol-v-regulyatsii-genov-uchastvuyuschih-v-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiyah> (accessed: 12.07.2018) (in Russian).

5. Poljsak B. Strategies for Reducing or preventing the Generation of Oxidative Stress. Hindawi Publishing Corporation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2011; 2011. DOI: 10.1155/2011/194586.
6. Hee Soong Jung, Yun Lim, Eun-Kyoung Kim. Therapeutic Phytogetic Compounds for Obesity and Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 21505–21537. DOI: 10.3390/ijms151121505.
7. Deepak M. Kasote, Surendra S. Katyare, Mahabaleshwar V. Hegde, Hanhong Bae. Significance of Antioxidant Potential of Plants and its Relevance to Therapeutic Applications. *Int. J. Biol. Sci.* 2015; 11 (8): 982–991. DOI: 10.7150/ijbs.12096.
8. Mingjing Gao, Zhen Zhao, Pengyu Lv, YuFang Li, Juntao Gao, Michael Zhang, Baolu Zhao. Quantitative combination of natural anti-oxidants prevents metabolic syndrome by reducing oxidative stress. *Redox Biol.* 2015; 6: 206–217. DOI: 10.1016/j.redox.2015.06.013.
9. Vasil Georgiev, Anthony Ananga, Violeta Tsoleva. Recent Advances and Uses of Grape Flavonoids as Nutraceuticals. *Nutrients*. 2014; 6 (1): 391–415. DOI: 10.3390/nu6010391.
10. Jeffrey B. Blumberg, Joseph A. Vita, C.-Y. Oliver Chen. Concord Grape Juice Polyphenols and Cardiovascular Risk Factors: Dose-Response Relationships. *Nutrients*. 2015; 7: 10032–10052. DOI: 10.3390/nu7125519.
11. Urquiaga I., Troncoso D., Mackenna M.J., Urzúa C., Pérez D., Dicenta S., de la Cerda P.M., Amigo L., Carreño J.C., Echeverría G., Rigotti A. The Consumption of Beef Burgers Prepared with Wine Grape Pomace Flour Improves Fasting Glucose, Plasma Antioxidant Levels, and Oxidative Damage Markers in Humans: A Controlled Trial. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1388. DOI: 10.3390/nu10101388.
12. Paula Silva, Antoni Sureda, Josep A. Tur, Pierre Andreolletti, Mustapha Cherkaoui-Malki, Norbert Latruffe. How efficient is resveratrol as an antioxidant of the Mediterranean Diet, towards alterations during the aging process? *Free Radical Research*. 2019; 1: 1–311. DOI: 10.1080/10715762.2019.1614176.
13. Kubyshev A.V., Fomochkina I.I., Ogai Y.A., Shramko Y.I., Aliev L.L., Chegodar D.V., Chernousova I.V. Biological effects of grape polyphenols processing products in experimental metabolic syndrome. *Russian Open Medical Journal*. 2018; 7 (4): 405. DOI: 10.15275/rusomj.2018.0405.
14. Kubyshev A.V., Shramko Yu.I., Aliev L.L., Beketov A.A., Ogai Yu.A., Chernousova I.V., Fomochkina I.I., Tarimov K.O. Vozmozhnosti enoterapii v korrektsii effektivov eksperimental'noy gipoksii [Enotherapy in experimental hypoxia remodeling]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2018; 13 (4): 366–375. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2018.404 (in Russian).
15. Kubyshev A.V., Avidzba A.M., Fomochkina I.I., Ogai Yu.A., Khanfer'yan R.A., Shramko Yu.I., Markosov V.A., Guguchkina T.I., Ageeva N.M., Zaytsev G.P., Chernousova I.V. Effektivnost' ispol'zovaniya nasyschennykh polifenolami produktov pererabotki vinograda dlya profilaktiki metabolicheskikh narusheniy v eksperimente [Efficacy of grape polyphenols for metabolic disorder prevention in experiment]. *Voprosy pitaniya*. 2017; 86 (1): 100–107. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28369740> (accessed: 18.07.2018) (in Russian).
16. Shramko Yu.I., Kubyshev A.V., Davydova A.A., Fomochkina I.I., Aliev L.L., Chegodar' D.V. Korrektsiya morfofunktsional'nykh narusheniy v eksperimental'nom metabolicheskom sindrome u krys polifenolami vinograda [Remodeling of morphofunctional disorders with grape polyphenols in experimental metabolic syndrome in rats]. *Patogenez*. 2017; 15 (4): 43–48. DOI: 10.25557/GM.2018.4.9748 (in Russian).
17. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*: Eight edition. Washington, DC: The National Academies Press.; 2011: 243. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/12910.html> (accessed: 05.07.18). DOI: 10.17226/12910.
18. *GOST Z 53434-2009. Printsipy nadezhashchey laboratornoy praktiki* [Principles of Good Laboratory Practice.]. Moscow: Standartin-form; 2010. 11.
19. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. *Laboratory Animals*. 1996; 30 (4): 298–316. Part 2. *Ibid*. 1997; 31 (1): 1–32.
20. Reshetnyak M.V., Khirmanov V.N., Zybina N.N., Frolova M.Yu., Sakuta G.A., Kudryavtsev B.N. Model' metabolicheskogo sindroma, vyzvannogo kormleniem fruktozoy: patogeneticheskie vzaimosvyazi obmennyykh narusheniy [Model of a fructose-induced metabolic syndrome: pathogenetic correlation of metabolic disorders]. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal*. 2011; 3 (11): 23–27. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23059239> (accessed: 02.02.2019) (in Russian).
21. Kubyshev A.V., Kharchenko V.Z., Semenets' P.F., Aliev L.L., Fomochkina I.I., Anisimova L.V. *Metodi viznachennya aktivnosti nespetsifichnykh proteinov ta ikh inhibitoriv u sirovatsi krovi i biologichnykh*

- ridinakh*: Metodichni rekomendatsii [Methods for determining the activity of nonspecific proteinases and their inhibitors in serum and biological fluids: Guidelines]. Kiiiv; 2010. 28 (in Ukraine).
22. Vashchenko V.I., Vashchenko T.N. Biologiya i farmakologiya tseruloplazmina: ot eksperimenta do lekarstvennoy terapii [Biology and pharmacology of ceruloplasmin: from experiment to drug therapy]. *Obzory po klinich. farmakol. i lek. terapii*. 2008; 1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologiya-i-farmakologiya-tseruloplazmina-ot-eksperimenta-do-lekarstvennoy-terapii> (accessed: 19.01.2019) (in Russian).
 23. Ignatenko V.A., Lysenkova A.V., Kalinin A.L., Kazushchik A.L. TBK-aktivnye produkty perekisnogo okisleniya lipidov eritrotsitov v UZ-pole i pri nalichii etanola [TBA-active products of redox lipid peroxidation in a supersonic field and under ethanol]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2012; 4 (34). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tbk-aktivnye-produkty-perikisnogo-okisleniya-lipidov-eritrotsitov-v-uz-pole-i-pri-nalichii-etanola> (accessed: 19.01.2019) (in Russian).
 24. Makhanova R.S. K voprosu izucheniya perekisnogo okisleniya lipidov [Some aspects of lipid peroxidation]. *Izvestiya OGAU*. 2011; 29 (1). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-izucheniya-perekisnogo-okisleniya-lipidov> (accessed: 19.01.2019) (in Russian).
 25. Gerber P.A., Rutter G.A. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxid. Redox Signal*. 2017; 26 (10): 501–518. DOI: 10.1089/ars.2016.6755.
 26. Beharry K.D., Cai C.L., Henry M.M., Chowdhury S., Valencia G.B., Aranda J.V. Co Enzyme Q10 and n 3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Reverse Intermittent Hypoxia Induced Growth Restriction and Improved Antioxidant Profiles in Neonatal Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2017; 6 (4): 103. DOI: 10.3390/antiox6040103.
 27. Sabir A.A., Bilbis L.S., Saidu Y., Jimoh A., Iwuala S.O., Isezuo S.A., Kaoje A.U., Abubakar S.A. Oxidative stress among subjects with metabolic syndrome in Sokoto, North Western Nigeria. *Niger. J. Clin. Pract.* 2016; 19 (1): 128–132. DOI: 10.4103/1119 3077.173705.
 28. Sorokina Yu.A., Lovtsova L.V. Koeffitsienty okislitel'nogo stressa kak sposob personifitsirovaniya farmakoterapii v debyute SD 2 tipa [Oxidative stress coefficients as a way of personifying pharmacotherapy in early type 2 diabetes]. *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektron. nauchn. zhurn.* 2015; 1 (14). Available at: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1868> (accessed: 20.02.2019) (in Russian).
 29. Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V., Grebenkina L.A., Solodova E.I. Otsenka okislitel'nogo stressa u zhenshchin s narusheniyami v postmenopauze s ispol'zovaniem integral'nogo pokazatelya [Evaluation of oxidative stress in women with postmenopausal disorders using integral indicators]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 12: 29–32 (in Russian).
 30. Basov A.A., Pavlyuchenko I.I., Bykov I.M., Fedosov S.R., Gubareva E.A. *Patent RF № 2436101*; 2010 (in Russian).
 31. Abakumov M.M., Davydov B.V., Golikov A.P., Golikov P.P., Polumiskov V.Yu., Matveev S.B. *Patent RF № 2226286*; 2004 (in Russian).
 32. Kolesnikova L.I., Tolpygina O.A., Kurashova N.A., Grebenkina L.A., Dolgikh M.I., Dashiev B.G. Koeffitsient okislitel'nogo stressa u muzhchin reproduktivnogo vozrasta pri besplodii [Oxidative stress coefficient in men of reproductive age with infertility]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2011; 5 (81): 72–75 (in Russian).

Received 28 May 2019; Accepted 14 October 2019.

Information about the authors

Shramko Yuliana Ivanovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: julianashramko@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4946-7317>.

Kubyshekin Anatoliy Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor Head of the Chair of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: Kubyshekin_av@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>.

Fomochkina Irina Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: fomochkina_i@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3065-5748>.

Aliev Leonid Leonidovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: all.spitfire@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9401-4398>.

Chegodar' Denis Vladimirovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: dvcheg77@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8067-6411>.

Ogay Yuriy Alekseevich, Candidate of Sciences (Technical Sciences), director, Ressfud LLC. Russia, Yalta, Kirov St., 31; e-mail: enoant@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7619-0766>.

Chernousova Inna Vladimirovna, Candidate of Sciences (Technical Sciences), Senior Researcher, Executive Director, Ressfud LLC. 298604, Russia, Yalta, Kirov St., 31; e-mail: cherninna1@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5374-7683>.

Litvinova Svetlana Viktorovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: slanapatfiz2007@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8271-3415>.

Tarimov Kirill Olegovich, Student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295000, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: kirito.k@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6246-3551>.

For citation

Shramko Yu.I., Kubyshkin A.V., Fomochkina I.I., Aliev L.L., Chegodar' D.V., Ogay Yu.A., Chernousova I.V., Litvinova S.V., Tarimov K.O. Osobennosti produktsii aktivnykh form kisloroda i antioksidantov pri eksperimental'nom metabolicheskom sindrome i ego korrektsii polifenolami vinograda [Characteristics of active oxygen forms and antioxidants at experimental metabolic syndrome and its remodeling by grape polyphenols]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 103–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-103-113.

УДК 612.829.34

DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-114-123

ПОСТУРАЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ У ЛИЦ С ЛАТЕНТНЫМИ ТРИГГЕРНЫМИ ЗОНАМИ ШЕЙНОЙ МУСКУЛАТУРЫ

Э.Р. Мухаметова, А.Д. Милицкова, Т.В. Балтина

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

Выделяют множество причин развития постуральных нарушений, среди которых дисфункция мышц шейного отдела позвоночника является наиболее спорной.

Цель исследования. Выявить влияние латентных миогенных триггерных зон шейной мускулатуры на постуральную устойчивость.

Материалы и методы. Использовался метод компьютерной стабилографии. Латентные миогенные триггерные зоны (лМТЗ) определялись по наличию в мышце шеи уплотненного узелка или пучка и по повышенной болевой чувствительности в этой области. Оценка постуральной устойчивости у испытуемых с лМТЗ осуществлялась с помощью стандартного стабилографического тестирования и теста Ромберга. В стандартной пробе оценивались как классические, так и векторные показатели.

Результаты. Показано, что у испытуемых с множественными лМТЗ (4 и более) достоверно изменяются только векторные показатели. Так, установлено снижение качества функции равновесия, а также повышение средней линейной скорости центра давления и увеличение нормированной площади векторограммы по сравнению показателями в группе контроля и группе с единичными лМТЗ (от 1 до 3), что указывает на снижение постурального контроля у лиц с множественными лМТЗ. У испытуемых с единичными лМТЗ отмечено достоверное снижение классических показателей и ряда векторных, что свидетельствует об улучшении постуральной устойчивости в данной группе испытуемых. В пробе Ромберга все субъекты с лМТЗ независимо от количества последних показали повышение коэффициента Ромберга.

Выводы. Множественные лМТЗ шейной мускулатуры могут снизить постуральную устойчивость через усиление афферентации от шейных проприорецепторов, что наиболее выражено при элиминации зрительного контроля.

Ключевые слова: латентные миогенные триггерные точки, постуральный контроль, стабилография, тест Ромберга.

Введение. Сенсорная информация, получаемая от зрительной, вестибулярной и соматосенсорной систем, формирует внутреннюю концепцию о положении, движении и взаимодействии тела с окружающим пространством. Каждый из сенсорных входов обеспечивает функционально специфическую информацию, и ни один из них не работает независимо. Напротив, они образуют между собой широкие связи и формируют мультимодальный сенсорный вход на разных уровнях нейроксиса [1], который анализируется как единое целое. Такая мультисистемная интеграция компенсирует нарушения одного из входов. Дисфункция или снижение проприоцепции может значительно снизить контроль движений, регуляцию баланса и вертикальной позы и требует компенсаторной сверхрегуляции

других сенсорных систем (зрительной, вестибулярной).

Шейный отдел играет важную роль в постуральной устойчивости ввиду большого количества механорецепторов и обширных связей с вестибулярной, зрительной, центральной нервной системами [2]. Так, у пациентов с напряженной шейной мускулатурой при вибрации мышц шеи отмечается более выраженная постуральная неустойчивость по сравнению с лицами без подобных изменений в шейных мышцах [3]. Предполагается, что доминирование проприоцептивной сигнализации от мышц шейного отдела, которая возникает вследствие боли и ригидности шейной мускулатуры, способствует возникновению головокружения [4]. Известно, что в латентных миогенных триггерных зонах (лМТЗ) обнаружи-

вается повышенное количество воспалительных нейромедиаторов по сравнению со здоровой мышцей, а также повышенная локальная активность ноцицепторов и механорецепторов [5–7], вследствие чего возникает подпороговая ноцицептивная сигнализация. Это приводит к изменению соматосенсорной сигнализации от шейного отдела и нарушению интеграции импульсов в системе постурального контроля. Ранее не изучалась степень влияния лМТЗ на постуральную устойчивость. Однако лМТЗ имеют высокую распространенность [8–10] и являются предикторами возникновения активных МТЗ с их болевыми симптомами [11]. Существуют данные, которые позволяют предположить, что афферентация от измененной шейной мускулатуры может вызывать ощущение девиации тела и нарушение ориентации в пространстве [4, 12–14].

Цель исследования. Выявить влияние латентных миогенных триггерных зон на постуральную устойчивость.

Материалы и методы. Было обследовано 79 чел. (39 мужчин, 40 женщин) в возрасте от 18 до 30 лет с лМТЗ мышц шеи. В исследовании не вошли лица, имеющие травмы шеи в анамнезе, активные жалобы на боль в шее в течение 6 мес., неврологическую патологию в анамнезе, приступы головокружения, принимающие нейролептики, анксиолитики, антидепрессанты и седативные препараты. Контрольную группу составили 28 чел. (10 мужчин, 18 женщин), которые не предъявляли жалобы на спонтанную боль в области шеи и головы, а также на боль, вызванную пальпацией мышц шеи.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанского федерального университета (протокол № 7 от 4 декабря 2017 г.) и соответствует принципам Хельсинкской декларации. После получения сведений о целях, методах и этапах исследования всеми испытуемыми подписано информированное согласие.

Перед исследованием проводился сбор анамнеза, включающий отоневрологическое тестирование, соматический и неврологический осмотр. Тестирование осуществлялось в дневное время. Все испытуемые имели нор-

мальное или скорректированное до нормального зрение. Проводилась оценка на предмет субъективно хорошего самочувствия, отсутствие чувства голода, наличие удовлетворительного сна (не менее 7–8 ч).

В ходе осмотра выявлялись лМТЗ исследуемых мышц в точках пальпации. Болезненность в мышцах оценивалась самими испытуемыми по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [15].

Минимальными критериями для идентификации латентной триггерной зоны в данном исследовании были: 1) пальпируемый уплотненный пучок или узелок в мышце и 2) гиперсенситивная точка в уплотненном пучке скелетной мышцы [9, 16, 17].

Стабилографическая оценка постуральной устойчивости проводилась у всех испытуемых в тот же день, что и осмотр, с использованием компьютерного стабилоанализатора «Стабилан – 01-2» (ОКБ «Ритм», Таганрог), состоящего из двух блоков: воспринимающего (стабилоплатформа) и регистрирующего (компьютер и программно-методическое обеспечение StabMed 2.11) с частотой дискретизации 50 Гц.

Стабилометрическая диагностика проводилась с использованием двух тестов: стабилографического и теста Ромберга.

Для оценки выраженности нарушений функции равновесия испытуемого в европейской стойке применялся стабилографический тест, запись производилась в один этап. Определялись следующие стабилографические показатели: Qx – разброс (величина девиации) центра давления (ЦД) во фронтальной плоскости, мм; Qy – разброс (величина девиации) ЦД в сагиттальной плоскости, мм; S – нормированная во времени площадь статокинезиограммы, мм²/с; КФР – качество функции равновесия, % (в норме варьирует от 85 до 100 %); ЛСС – средняя линейная скорость, мм/с.

Тест Ромберга состоял из двух проб – с открытыми и закрытыми глазами. В первой пробе испытуемый стоял с открытыми глазами, при этом ему необходимо было сосчитать количество чередующихся кругов разного цвета и назвать количество белых кругов. Во второй пробе участник в положении стоя с

закрытыми глазами считал количество звуковых сигналов, которое выбиралось программой случайно. Коэффициент Ромберга (КР) рассчитывался как отношение площади статокинезиограммы, полученной в первой пробе, к площади статокинезиограммы во второй.

Достоверных различий постурографических показателей между испытуемыми с наличием лМТЗ в 1–3 мышцах шеи, а также между лицами с лМТЗ в 4 и более мышцах шеи выявлено не было, в связи с чем испытуемые были разделены на следующие подгруппы: группа А – лМТЗ в 1–3 мышцах шеи (43 чел.); группа Б – лМТЗ в 4 и более мышцах шеи (36 чел.).

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения

IBM SigmaPlot. Использована оценка нормальности распределения и описательная статистика. Результаты представлены в виде средних значений показателей с указанием стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. При оценке классических стабилотографических показателей были получены следующие результаты: среднеквадратическое отклонение ЦД во фронтальной и сагиттальной плоскостях было достоверно ниже в группе А (1–3 лМТЗ) по сравнению с контрольной группой и с группой Б ($p \leq 0,001$) (рис. 1а).

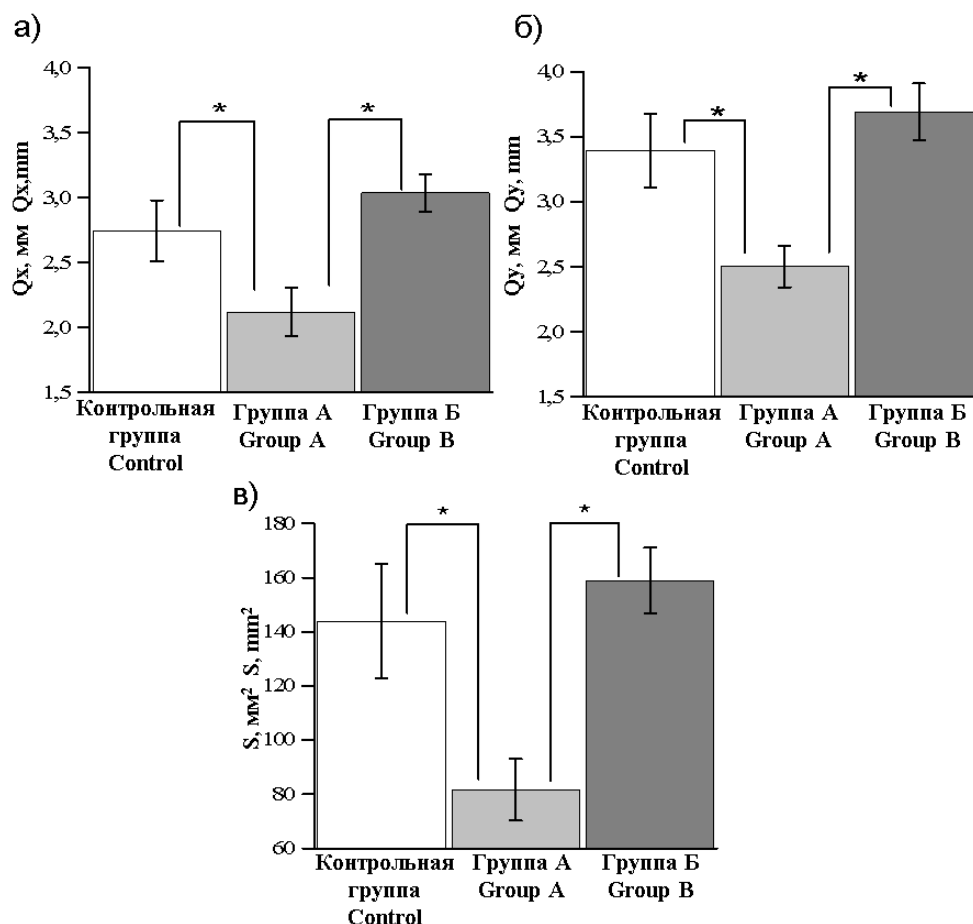


Рис. 1. Классические стабилотографические показатели у лиц с латентными триггерными зонами мышц шеи и в контрольной группе: а) разброс центра давления во фронтальной (Q_x , мм) и сагиттальной плоскостях (Q_y , мм); б) площадь статокинезиограммы (S , мм²).

* – достоверное отличие между сравниваемыми группами при $p < 0,05$

Fig. 1. Classical posturography indices in individuals with latent trigger zones of the neck muscles and in the control group: а) variation of pressure center in frontal (Q_x , mm) and sagittal planes (Q_y , mm); б) statokinesiogram area (S , мм²).

* – difference between the compared groups is significant ($p < 0,05$)

Как видно из рис. 1, в контрольной группе отклонение по осям X и Y составило $2,7\pm 0,2$ и $3,3\pm 0,3$ мм соответственно, в группе Б – $3,0\pm 0,1$ и $3,7\pm 0,2$ мм. Достоверных отличий между контрольной группой и группой Б не выявлено.

В группе А площадь статокинезиограммы (82 ± 11 мм²) оказалась меньше, чем в контрольной группе (144 ± 21 мм², $p\leq 0,001$) и в группе Б (159 ± 12 мм², $p\leq 0,001$) (рис. 1б).

Качество функции равновесия (КФР) в группе А ($89\pm 0,6$ %) было достоверно выше по сравнению с группой Б (80 ± 1 %, $p\leq 0,001$),

а в группе Б – ниже по сравнению с контрольной группой (85 ± 1 %, $p\leq 0,001$). Достоверных различий данного показателя между группой А и контрольной группой выявлено не было (рис. 2а).

Уровень нормированной площади векторограммы (НПВ) в группе А составил $0,10\pm 0,007$ мм²/с, что достоверно меньше, чем в группе Б ($0,22\pm 0,01$ мм²/с, $p<0,001$) и в контрольной группе ($0,15\pm 0,01$ мм²/с, $p<0,001$). Между контрольной группой и группой Б также отмечено достоверное отличие ($p<0,001$) (рис. 2б).

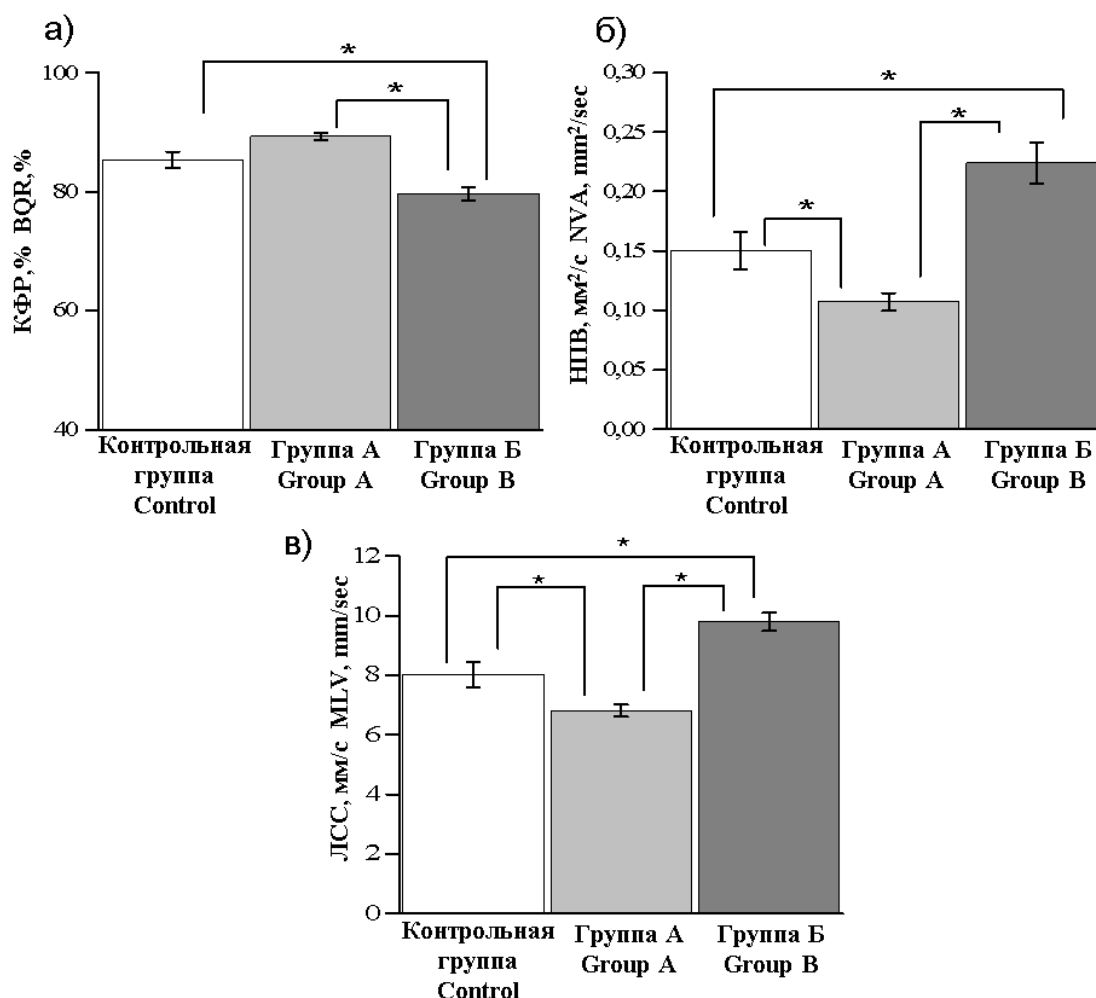


Рис. 2. Векторные стабиллографические показатели у лиц с латентными триггерными зонами мышц шеи и в контрольной группе: а) показатель качества функции равновесия (КФР, %); б) нормированная площадь векторограммы (НПВ, мм²/с); в) линейная средняя скорость (ЛСС, мм/с). * – достоверное отличие между сравниваемыми группами при $p<0,05$

Fig. 2. Vector posturography indices in individuals with latent trigger zones of the neck muscles and in the control group: a) an indicator of the equilibrium function quality (EFQ, %); б) vectorogram normalized area (VNA, мм²/с); в) linear mean velocity (LMV, мм/с). * – difference between the compared groups is significant ($p<0,05$)

Наибольшее значение линейной средней скорости выявлено в группе Б – $9,7 \pm 0,3$ мм/с, что достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($8 \pm 0,4$ мм/с, $p \leq 0,001$) и группой А ($6,8 \pm 0,1$ мм/с, $p \leq 0,001$). Значения данного показателя в группе контроля и в

группе А также достоверно различались ($p \leq 0,001$) (рис. 2в).

Коэффициент Ромберга в группах А (211 ± 15 %) и Б (233 ± 23 %) превышал аналогичный показатель в контрольной группе (145 ± 16 %, $p < 0,006$) (рис. 3).

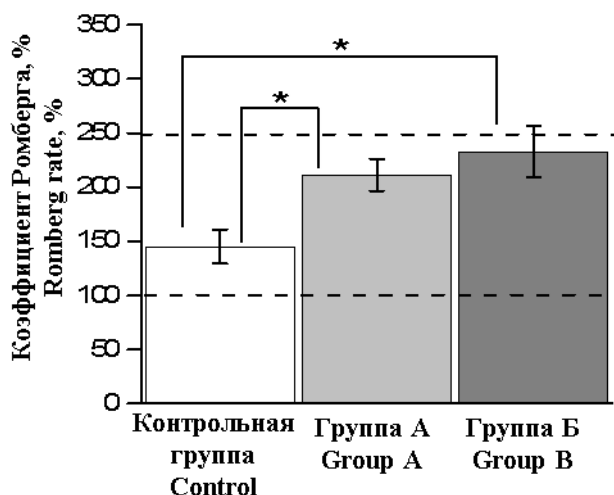


Рис. 3. Показатель коэффициента Ромберга у лиц с латентными триггерными зонами мышц шеи и в контрольной группе.

* – достоверное отличие между сравниваемыми группами при $p < 0,05$

Fig. 3. Romberg coefficient in individuals with latent trigger zones of the neck muscles and in the control group.

* – difference between the compared groups is significant ($p < 0.05$)

Обсуждение. В данном исследовании сравнивались показатели постурального контроля у лиц с лМТЗ шейной мускулатуры и здоровых испытуемых. Достоверных различий в классических показателях между контрольной группой и группой с лМТЗ, количество которых 4 и более, выявлено не было. Однако векторные показатели в этой группе достоверно отличались.

КФР является наименее вариабельным стабилметрическим показателем по сравнению с площадью эллипса статокинезиограммы. КФР характеризует специфическое свойство системы поддержания вертикальной позы человека [18].

Ранее было показано, что лица с первичной длительно персистирующей хронической болью в шее имеют постуральный дефицит по сравнению с контрольной группой [19]. В другом исследовании впервые было показано, что мышечная утомляемость является превалиру-

ющим фактором по сравнению с болью [20]. Также сообщалось о влиянии интенсивности боли на постуральный контроль [21–23]. В частности, повышенная скорость смещения ЦД [24] и нарушения движения [21] были обнаружены только для интенсивности боли больше 4 по 10-балльной ВАШ. В данном исследовании испытуемые не предъявляли активных жалоб на головную боль, боль в шее и спине, болезненность мышц шеи выявлялась исключительно при пальпации и прессуре указанных мышц, среднее значение выраженности боли составляло около 50 мм из 100 по ВАШ. Предполагается, что боль при пальпации лМТЗ связана с сенсбилизацией нейронов, возникающей из-за подпороговой активации из зоны уплотнения [25].

Более того, при анализе ряда классических и векторных показателей (площадь эллипса, средняя линейная скорость) было показано их снижение в группе с лМТЗ в количес-

тве от одной до трех. Вероятно, это связано с формированием подпороговой ноцицептивной импульсации с лМТЗ, приводящей к активации механизмов дестабилизации положения шеи при их небольшом количестве, в результате чего улучшается постуральный контроль. Это подтверждается исследованиями с использованием воротников, фиксирующих шейный отдел позвоночника, в которых было показано улучшение показателей смещения ЦД у молодых здоровых испытуемых при стабилизации шеи [26]. Возможно, стабилизация шейного отдела позвоночника приводит к компенсации постуральной неустойчивости системы и, вероятно, благоприятно влияет на систему баланса.

При усложнении задачи в виде исключения зрительного контроля у всех субъектов с лМТЗ выявлено достоверное ухудшение коэффициента Ромберга. Наши результаты демонстрируют, что у субъектов с лМТЗ могут возникать субклинические проявления недостаточности постурального контроля. Более того, результаты этого исследования подкрепляют существующие предположения о том, что дефицит постурального контроля является вторичным по отношению к боли в шее. Таким образом, наши результаты показали, что постуральная неустойчивость при более сложной задаче, такой как тест Ромберга, харак-

терна для лиц с наличием лМТЗ в мышцах шеи. Это может быть связано с тем, что при выполнении более сложных задач неточность информации, идущей от проприоцептивных рецепторов шейного отдела в ЦНС, не может быть компенсирована информацией из других источников (например, зрительного входа). Было показано, что возможно нарушение чувствительности афферентных мышечных веретен за счет изменения возбудимости мотонейронов спинного мозга при активации ноцицепторов в мышцах и суставах [27–30]. Таким образом, различия в постуральной эффективности, обнаруженные между тремя группами испытуемых, могут отражать разную степень возмущения фузимоторной системы, определяющую различия в точности проприоцептивного входа [29, 30].

Выводы:

1. Наличие единичных латентных миогенных триггерных зон шейной мускулатуры не влияет на постуральную устойчивость, в то время как у лиц с множественными латентными миогенными триггерными зонами шейной мускулатуры ухудшаются постурографические показатели.

2. У лиц с латентными миогенными триггерными зонами шейной мускулатуры, независимо от их количества, зрительная депривация приводит к постуральной неустойчивости.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-00263.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Bronstein A.M. Multisensory integration in balance control. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 137: 57–66.
2. Jones K.D., Horak F.B., Winters-Stone K., Irvine J.M., Bennett R.M. Fibromyalgia is associated with impaired balance and falls. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases.* 2009; 15 (1): 16–21.
3. Hasvold T., Johnsen R. Headache and neck or shoulder pain-frequent and disabling complaints in the general population. *Scand. J. Prim. Health Care.* 1993; 11 (3): 219–224.
4. Hain T.C. Cervicogenic causes of vertigo. *Curr. Opin. Neurol.* 2015; 28 (1): 69–73.
5. Oostendorp R.A.B., van Eupen A.A.J.M., Elvers J.W.H., Bernards J.A. Effects of restrained cervical mobility on involuntary eye movements. *J. Man Manip. Ther.* 1993; 1 (4): 148–153.
6. Reid S.A., Rivett D.A. Manual therapy treatment of cervicogenic dizziness: a systematic review. *Man ther.* 2005; 10 (1): 4–13.
7. Reid S.A., Rivett D.A., Katekar M.G., Callister R. Sustained natural apophyseal glides (SNAGs) are an effective treatment for cervicogenic dizziness. *Man Ther.* 2008; 13 (4): 357–366.

8. *Sola A.E., Rodenberger M.L., Gettys B.B.* Incidence of hypersensitive areas in posterior shoulder muscles. A survey of two hundred young adults. *Am. J. Phys. Med.* 1955; 34 (6): 585–590.
9. *Sciotti V.M., Mittak V.L., DiMarco L., Ford L.M., Plezbert J., Santipadri E., Ball K.* Clinical precision of myofascial trigger point location in the trapezius muscle. *Pain.* 2001; 93 (3): 259–266.
10. *Wade B.* Trigger points in the upper trapezius or normal subtrapezial anatomy? *Physiother. Can.* 2001; 53 (3): 219–222.
11. *Chen S.M., Chen J.T., Kuan T.S., Hong T.S., Hong C.Z.* Decrease in pressure pain thresholds of latent myofascial trigger points in the middle finger extensors immediately after continuous piano practice. *J. Musculoskelet Pain.* 2000; 8 (3): 83–92.
12. *Herdman S.J., Clendaniel R.* Vestibular rehabilitation. FA Davis; 2014.
13. *Ryan G.M.S., Cope S.* Cervical vertigo. *Lancet.* 1955; 266 (6905): 1355–1359.
14. *Croft P.R., Lewis M., Papageorgiou A.C., Thomas E., Jayson I.M., Macfarlane G.J., Silman A.J.* Risk factors for neck pain: a longitudinal study in the general population. *Pain.* 2001; 93 (3): 317–325.
15. *Scott J., Huskisson E.C.* Graphic representation of pain. *Pain.* 1976; 2 (2): 175–184.
16. *Gerwin R.D., Shannon S., Hong C.Z., Hubbard D., Gevirtz R.* Interrater reliability in myofascial trigger point examination. *Pain.* 1997; 69 (1-2): 65–73.
17. *Simons D.G.* Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. *J. Electromyogr Kinesiol.* 2004; 14 (1): 95–107.
18. *Усачев В.И., Доценко В.И., Кононов А.Ф., Артемов В.Г.* Новая методология стабилметрической диагностики нарушения функции равновесия тела. *Вестник оториноларингологии.* 2009; 3: 19–22.
19. *Silva A.G., Cruz A.L.* Standing balance in patients with whiplash-associated neck pain and idiopathic neck pain when compared with asymptomatic participants: a systematic review. *Physiother. Theory Pract.* 2013; 29 (1): 1–18.
20. *Cheng C.H., Chien A., Hsu W.L., Yen L.W., Lin Y.H., Cheng H.Y.* Changes of postural control and muscle activation pattern in response to external perturbations after neck flexor fatigue in young subjects with and without chronic neck pain. *Gait Posture.* 2015; 41 (3): 801–807.
21. *Matre D., Arendt-Neilsen L., Knardahl S.* Effects of localization and intensity of experimental muscle pain on ankle joint proprioception. *Eur. J. Pain.* 2002; 6 (4): 245–260.
22. *Sipko T., Kuczyński M.* Intensity of chronic pain modifies postural control in low back patients. *Eur. J. Pain.* 2013; 17 (4): 612–620.
23. *Vuillerme N., Pinsault N.* Experimental neck muscle pain impairs standing balance in humans. *Exp. Brain Res.* 2009; 192 (4): 723–729.
24. *Ruhe A., Fejer R., Walker B.* Altered postural sway in patients suffering from non-specific neck pain and whiplash associated disorder-A systematic review of the literature. *Chiropr. Man Therap.* 2011; 19 (1): 13.
25. *Mense S., Gerwin R.D. (ed.).* Muscle pain: diagnosis and treatment. Springer Science & Business Media; 2010.
26. *Schikora N., Klunter H., Delank S., Eysel-Gosepath K.* Influence of cervical spine stabilization via stiff neck on the postural system in healthy patients: compensation or decompensation of the postural system? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010; 267: 1623–1628.
27. *Pedersen J., Sjölander P., Wenngren B.I., Johansson H.* Increased intramuscular concentration of bradykinin increases the static fusimotordrive to muscle spindles in neck muscles of the cat. *Pain.* 1997; 70 (1): 83–91.
28. *Thunberg J., Hellström F., Sjölander P., Bergenheim M., Wenngren B., Johansson H.* Influences on the fusimotor-muscle spindle system from chemosensitive nerve endings in cervical facet joints in the cat: possible implications for whiplash induced disorders. *Pain.* 2001; 91 (1-2): 15–22.
29. *Johansson H., Sjölander P., Djupsjöbacka M., Bergenheim M., Pedersen J.* Pathophysiological mechanisms behind work-related muscle pain syndromes. *Am. J. Ind. Med.* 1999; 36 (S1): 104–106.
30. *Sjölander P., Johansson H., Djupsjöbacka M.* Spinal and supraspinal effects of activity in ligament afferents. *J. Electromyogr Kinesiol.* 2002; 12 (3): 167–176.

Поступила в редакцию 11.07.2019; принята 19.09.2019.

Авторский коллектив

Мухаметова Эльвира Ришатовна – младший научный сотрудник НИЛ «Двигательная нейрореабилитация» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420055, Россия, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 76, корп. 2; врач-невролог, Медико-санитарная часть, ФГАОУ «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420055, Россия, ул. Чехова, г. Казань, д. 1а; e-mail: lviraqpg@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1822-8890>.

Милицкова Алёна Дмитриевна – младший научный сотрудник НИЛ «Двигательная нейрореабилитация» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420055, Россия, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 76, корп. 2; e-mail: mamashotmilktea@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8078-8170>.

Балтина Татьяна Валерьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420055, Россия, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 76, корп. 2; e-mail: tvbaltina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3798-7665>.

Образец цитирования

Мухаметова Э.Р., Милицкова А.Д., Балтина Т.В. Постуральная устойчивость у лиц с латентными триггерными зонами шейной мускулатуры. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 114–123. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-114-123.

POSTURAL STABILITY IN PATIENTS WITH LATENT TRIGGER ZONES OF NECK MUSCULATURE

E.R. Mukhametova, A.D. Militskova, T.V. Baltina

Kazan Federal University, Kazan, Russia

There are many reasons for postural disorder development, but dysfunction of the cervical spine muscles is the most disputable reason.

The purpose of the study is to reveal the influence of latent myogenic trigger zones of the cervical muscles on postural resistance.

Materials and Methods. The authors used the method of computer posturography. Latent myogenic trigger zones (LMTZs) were determined by an indurated nodule or bundle in the neck muscle and by hyperesthesia in this zone. Assessment of postural resistance in subjects with LMTZs was carried out using standard posturography tests and Romberg test. Both classical and vector indicators were evaluated in a standard sample

Results. In fact, only vector indicators changed significantly in subjects with multiple LMTZs (4 or more). Thus, a decrease in the equilibrium function quality was established, as well as an increase in the average linear velocity of the pressure center and an increase in the normalized vectorogram area if compared with the indices in the control group and the group with sporadic LMTZs (from 1 to 3). The obtained results indicate a postural control decrease in individuals with multiple LMTZs. Subjects with sporadic LMTZs demonstrated a significant decrease in classical and a number of vector indicators, which shows the improvement in postural resistance in this test group. In Romberg test, all subjects with LMTZs, regardless of the zone number, showed an increased Romberg coefficient.

Conclusion. Multiple LMTZs of cervical muscles can reduce postural stability through increased afferentation from the cervical proprioceptors. It is more obvious during in case of eye control elimination.

Keywords: latent myogenic trigger points, postural control, posturography, Romberg test.

The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research, scientific project No. 18-315-00263.

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

References

1. Bronstein A.M. Multisensory integration in balance control. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 137: 57–66.
2. Jones K.D., Horak F.B., Winters-Stone K., Irvine J.M., Bennett R.M. Fibromyalgia is associated with impaired balance and falls. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases.* 2009; 15 (1): 16–21.
3. Hasvold T., Johnsen R. Headache and neck or shoulder pain-frequent and disabling complaints in the general population. *Scand. J. Prim. Health Care.* 1993; 11 (3): 219–224.
4. Hain T.C. Cervicogenic causes of vertigo. *Curr. Opin. Neurol.* 2015; 28 (1): 69–73.
5. Oostendorp R.A.B., van Eupen A.A.J.M., Elvers J.W.H., Bernards J.A. Effects of restrained cervical mobility on involuntary eye movements. *J. Man Manip. Ther.* 1993; 1 (4): 148–153.
6. Reid S.A., Rivett D.A. Manual therapy treatment of cervicogenic dizziness: a systematic review. *Man Ther.* 2005; 10 (1): 4–13.
7. Reid S.A., Rivett D.A., Katekar M.G., Callister R. Sustained natural apophyseal glides (SNAAGs) are an effective treatment for cervicogenic dizziness. *Man Ther.* 2008; 13 (4): 357–366.
8. Sola A.E., Rodenberger M.L., Gettys B.B. Incidence of hypersensitive areas in posterior shoulder muscles. A survey of two hundred young adults. *Am. J. Phys. Med.* 1955; 34 (6): 585–590.
9. Sciotti V.M., Mittak V.L., DiMarco L., Ford L.M., Plezbert J., Santipadri E., Ball K. Clinical precision of myofascial trigger point location in the trapezius muscle. *Pain.* 2001; 93 (3): 259–266.
10. Wade B. Trigger points in the upper trapezius or normal subtrapezial anatomy? *Physiother. Can.* 2001; 53 (3): 219–222.
11. Chen S.M., Chen J.T., Kuan T.S., Hong T.S., Hong C.Z. Decrease in pressure pain thresholds of latent myofascial trigger points in the middle finger extensors immediately after continuous piano practice. *J. Musculoskelet Pain.* 2000; 8 (3): 83–92.
12. Herdman S.J., Clendaniel R. *Vestibular rehabilitation.* FA Davis; 2014.
13. Ryan G.M.S., Cope S. Cervical vertigo. *Lancet.* 1955; 266 (6905): 1355–1359.
14. Croft P.R., Lewis M., Papageorgiou A.C., Thomas E., Jayson I.M., Macfarlane G.J., Silman A.J. Risk factors for neck pain: a longitudinal study in the general population. *Pain.* 2001; 93 (3): 317–325.
15. Scott J., Huskisson E.C. Graphic representation of pain. *Pain.* 1976; 2 (2): 175–184.
16. Gerwin R.D., Shannon S., Hong C.Z., Hubbard D., Gevirtz R. Interrater reliability in myofascial trigger point examination. *Pain.* 1997; 69 (1-2): 65–73.
17. Simons D.G. Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. *J. Electromyogr Kinesiol.* 2004; 14 (1): 95–107.
18. Usachev V.I., Dotsenko V.I., Kononov A.F., Artemov V.G. Novaya metodologiya stabilometricheskoy diagnostiki narusheniya funktsii ravnovesiya tela [New methodology for stabilometric diagnosis of body balance dysfunction]. *Vestnik otorinolaringologii.* 2009; 3: 19–22 (in Russian).
19. Silva A.G., Cruz A.L. Standing balance in patients with whiplash-associated neck pain and idiopathic neck pain when compared with asymptomatic participants: a systematic review. *Physiother. Theory Pract.* 2013; 29 (1): 1–18.
20. Cheng C.H., Chien A., Hsu W.L., Yen L.W., Lin Y.H., Cheng H.Y. Changes of postural control and muscle activation pattern in response to external perturbations after neck flexor fatigue in young subjects with and without chronic neck pain. *Gait Posture.* 2015; 41 (3): 801–807.
21. Matre D., Arendt-Neilsen L., Knardahl S. Effects of localization and intensity of experimental muscle pain on ankle joint proprioception. *Eur. J. Pain.* 2002; 6 (4): 245–260.
22. Sipko T., Kuczyński M. Intensity of chronic pain modifies postural control in low back patients. *Eur. J. Pain.* 2013; 17 (4): 612–620.
23. Vuillerme N., Pinsault N. Experimental neck muscle pain impairs standing balance in humans. *Exp. Brain. Res.* 2009; 192 (4): 723–729.
24. Ruhe A., Fejer R., Walker B. Altered postural sway in patients suffering from non-specific neck pain and whiplash associated disorder-A systematic review of the literature. *Chiropr. Man Therap.* 2011; 19 (1): 13.
25. Mense S., Gerwin R.D. (ed.). *Muscle pain: diagnosis and treatment.* Springer Science & Business Media; 2010.
26. Schikora N., Klunter H., Delank S., Eysel-Gosepath K. Influence of cervical spine stabilization via stiff neck on the postural system in healthy patients: compensation or decompensation of the postural system? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010; 267: 1623–1628.

27. Pedersen J., Sjölander P., Wenngren B.I., Johansson H. Increased intramuscular concentration of bradykinin increases the static fusimotordrive to muscle spindles in neck muscles of the cat. *Pain*. 1997; 70 (1): 83–91.
28. Thunberg J., Hellström F., Sjölander P., Bergenheim M., Wenngren B., Johansson H. Influences on the fusimotor-muscle spindle system from chemosensitive nerve endings in cervical facet joints in the cat: possible implications for whiplash induced disorders. *Pain*. 2001; 91 (1-2): 15–22.
29. Johansson H., Sjölander P., Djupsjöbacka M., Bergenheim M., Pedersen J. Pathophysiological mechanisms behind work-related muscle pain syndromes. *Am. J. Ind. Med.* 1999; 36 (S1): 104–106.
30. Sjölander P., Johansson H., Djupsjöbacka M. Spinal and supraspinal effects of activity in ligament afferents. *J. Electromyogr Kinesiol.* 2002; 12 (3): 167–176.

Received 11 July 2019; Accepted 19 September 2019.

Information about the authors

Mukhametova El'vira Rishatovna, Junior Researcher, Research and Scientific Laboratory “Locomotor Neurorehabilitation”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University. 420055, Russia, Kazan, K. Marx St., 76, Building № 2; Neurologist, Primary Healthcare Unit, Kazan Federal University. 420055, Russia, Kazan, Chekhov St., 1a; e-mail: lviraqpg@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1822-8890>.

Militskova Alena Dmitrievna, Junior Researcher, Research and Scientific Laboratory “Locomotor Neurorehabilitation”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University. 420055, Russia, Kazan, K. Marx St., 76, Building № 2; e-mail: mamashotmilktea@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8078-8170>.

Baltina Tat'yana Valer'evna, Candidate of Sciences (Biology), Assistant Professor, Chair of Human and Animal Physiology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University. 420055, Russia, Kazan, K. Marx St., 76, Building № 2; e-mail: tvbaltina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3798-7665>.

For citation

Mukhametova E.R., Militskova A.D., Baltina T.V. Postural'naya ustoychivost' u lits s latentnymi triggernymi zonami sheynoy muskulatury [Postural stability in patients with latent trigger zones of neck musculature]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 114–123. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-114-123.

УДК 612.8.04

DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-124-135

РЕАКТИВНОСТЬ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭМОЦИОГЕННОГО ВИДЕОКОНТЕНТА У СТУДЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ИСХОДНЫМ ВЕГЕТАТИВНЫМ ТОНУСОМ

П.А. Байгужин¹, Д.З. Шибкова¹, А.Э. Батуева¹,
А.А. Кудряшов², О.В. Байгужина²

¹ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет
(национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет»,
г. Челябинск, Россия

Цель работы. Выявить особенности реактивности автономной нервной системы при воздействии эмоциогенного видеоконтента у студентов с различным исходным вегетативным тонусом.

Материалы и методы. На основании добровольного согласия обследовано 33 чел., средний возраст которых составил $21,4 \pm 1,5$ года. В зависимости от величины индекса напряжения (ИН) обследуемые были разделены на две группы: 1-я группа ($n=14$) – с преобладанием симпатического тонуса автономной нервной системы ($ИН > 140$ ед.); 2-я группа ($n=19$) – с исходным преобладанием парасимпатического тонуса ($ИН < 140$ ед.). Моделью индукции эмоций являлся просмотр видеоконтента, содержащего эмоциогенные фрагменты. Реактивность автономной нервной системы определялась по степени изменения показателей временного (RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50) и математического анализа (ЧСС, М, Мо, АМо, ИВР, ВПР, ИН) кардиоритмограммы. Кардиоритмограмма делилась на последовательные этапы анализа, длительность которых составляла 100 кардиоциклов, синхронизированных с каждым фрагментом стимульного видеоряда.

Результаты. Чувствительными показателями вариабельности сердечного ритма при воздействии эмоциогенного видеоконтента у лиц с исходным парасимпатическим тонусом являются показатели временного анализа RMSSD и pNN50, независимо от валентности видеоролика; у лиц с исходным симпатическим тонусом – показатели математического анализа – индекс вегетативного равновесия (ИВР) и ИН при восприятии видеоролика, индуцирующего отрицательные эмоции. Выявленные особенности вегетативного обеспечения организма на этапах, следующих после воздействия эмоциогенного фактора, характерны для состояния стресс-реактивного размышления, или руминации. У лиц с исходным парасимпатическим тонусом регистрировалось значимое увеличение ЧСС, у лиц с исходным симпатическим тонусом – характерное увеличение вагусной активности на фоне увеличения показателей SDNN и pNN50.

Выводы. Эффекты воздействия эмоциогенного фактора на организм, выраженные в особенностях реактивности автономной нервной системы, должны оцениваться с учетом исходного вегетативного тонуса обследуемых, степени вариабельности, интенсивности изменений, а также чувствительности показателей вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова: реактивность, автономная нервная система, вариабельность сердечного ритма, эмоциогенный фактор, видеоконтент, руминация, студенты.

Введение. Восприятие информации всегда инициирует формирование эмоций и переживаний, усиливающихся воздействием множества факторов, среди которых – текущее функциональное состояние организма, выраженное в определенном уровне нервно-психической устойчивости. Позиционируется ведущая роль эмоционального фактора в развитии вегетативно-соматических расстройств, протекающих в виде соматоформных расстройств

или психосоматических заболеваний [1]. Часто ситуация дефицита информации, необходимой для достижения конкретной цели, либо несовпадения ее с ожидаемой (прогнозируемой) способствует формированию отрицательных эмоций, возникновению информационного стресса [2], который трансформируется в стресс эмоциональный [3].

Полимодальность воздействия информации на организм, ее валентность (отрицатель-

ный или положительный знак эмоции), частота и интенсивность обуславливают ответ в виде каскада физиологических процессов, часто выраженных в напряжении механизмов адаптации.

Основные механизмы изменения функционального состояния организма при воздействии полимодальных афферентных потоков представлены рядом авторов [4–6]. Известно, что одновременное полисенсорное воздействие обуславливает изменения функционального состояния за счет оптимизации управления функцией дыхания и параметров церебральной гемодинамики [5]. В работе А.М. Brouweretall показано, что воздействие эмоциогенной информации в виде блоков изображений и звуков определенной валентности и уровней возбуждения последовательно увеличивает параметры автономной нервной системы (вариабельности сердечного ритма (ВСР) и электропроводимости кожи). Авторы не демонстрируют различий в индукции эмоций между визуальными и слуховыми стимулами, что свидетельствовало бы о сравнительно мощном воздействии бимодальных стимулов по отношению к унимодальным [6].

На предъявление раздражителей с различной эмоциональной валентностью сверхмедленные колебания потенциалов клеток корковых отделов сенсорных систем (зрительной и слуховой) отвечают специфичным образом, в частности в виде статистически значимых изменений их спектральных характеристик [7].

Механизм активации при воздействии на организм эмоциогенных факторов реализуется через прямые и обратные связи между корковыми, подкорковыми структурами и отделами автономной нервной системы (АНС). Представлены данные, подтверждающие проекцию ядер миндалины в зрительной и слуховой коре головного мозга [8]. На основе анализа нейровизуальных данных установлено, что миндалина человека максимально активируется в ответ на аффективные выражения лица [9]. При этом известно, что медиальная висцеромоторная сеть (префронтальная кора) является конечным общим путем, посредством которого психические процессы (эмоции и когнитивные функции) привлекают вегетативную поддержку [10].

Сформированная модель нейровисцеральной интеграции [11, 12] демонстрирует ключевую роль миндалины в нервных путях, лежащих в основе модуляции ВСР, и указывает на реципрокные связи миндалины с областями центральной вегетативной сети [13]. Модель нейровисцеральной интеграции предполагает, что парасимпатический тонус, описанный параметрами ВСР, может отражать функциональный баланс нейронных сетей, участвующих в эмоционально-когнитивных взаимодействиях.

Параметры ВСР рассматриваются как биологический маркер способности распознавания эмоций у людей [14] и оценки эмоциональных расстройств [15]. Специфичный для эмоций (счастье, грусть, отвращение) региональный церебральный кровоток, локализованный в медиальной префронтальной коре, коррелирует с высокочастотным компонентом ВСР [10]. Кортикальные области переднего мозга, лимбические и стволовые структуры рассматриваются как компоненты цепей, участвующих в регуляции ЧСС [16]. При этом следует указать на дифференциально-функциональную нелинейную связь между параметрами ЭЭГ и ЭКГ при воздействии эмоциогенного видеоконтента [17].

Указанное выше актуализирует исследование реактивности АНС человека при воздействии эмоциогенных факторов. Можно предположить, что специфичность вегетативной регуляции ВСР в указанных условиях воздействия будет определяться исходным вегетативным тонусом обследуемых.

Цель исследования. Выявить особенности реактивности автономной нервной системы при воздействии эмоциогенного видеоконтента у студентов с различным исходным вегетативным тонусом.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории «Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды» ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет» в межсессионный период.

На основании добровольного согласия обследовано 33 чел., средний возраст которых составил $21,4 \pm 1,5$ года. В выборке обследованных не было лиц, перенесших черепно-

мозговые травмы или имевших прочие заболевания центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

Оптимальной моделью активации эмоций являлся просмотр видеоконтента, содержащего эмоциональные фрагменты (сцены проявления антиобщественных, противоправных действий или преступлений; насилия и жестокости; совершения действий, представляющих угрозу жизни и (или) здоровью; трансляция объектов, вызывающих тревогу, страх, ужас, панику) [18, 19].

Обследование проводилось индивидуально в затемненной комнате. Сидя в кресле на расстоянии трех метров от экрана, испытуемый, находящийся в накладных, изолирующих внешнее шумовое воздействие наушниках Aceline AN-200, воспринимал эмоциональный стимул (видеоряд), который транслировался с помощью мультимедийного проектора Acer X128H.

Видеоряд представлял собой последовательную трансляцию нейтральных и эмоциональных фрагментов общей длительностью 6 мин. Нейтральные ролики демонстрировали пейзажи природы (лес, горы, море) на фоне спокойного гармоничного музыкального сопровождения. Эмоциональные видеоролики свободно распространяются в сети в видеохостинге YouTube, отличаются валентностью и представляют собой постановочный информационный продукт: ролик, индуцирующий положительные эмоции, обозначен нами как «позитивный» (электронный адрес свободно распространяющегося «позитивного» ролика: <https://www.youtube.com/watch?v=EGirc2VQP4o>), отрицательные эмоции – «негативный» (<https://www.youtube.com/watch?v=7p15MkMMWOW&t=19s>).

В ролике, индуцирующем страх и гнев, присутствовали основные признаки видеоконтента: наглядность (складывается из использования сенсорных деталей: звуков, красок), динамичность (поэтапное развитие действия), информативность (максимальная насыщенность деталями: выражения лиц, мимика, одежда участников, их поведение, описание окружающей обстановки). Согласно экспертному заключению, возрастная маркировка указанного выше информационного продукта – «18+» (эксперт аккредитован на право

проведения экспертизы информационной продукции, аттестат аккредитации № 00057).

Оценка функционального состояния АНС обследуемых проводилась на основе анализа данных электрокардиографического обследования с использованием сертифицированного компьютерного электрокардиографа «ПолиСпектр-8» и лицензионного программного обеспечения «ПолиСпектр-Ритм» (ООО «НейроСофт», г. Иваново, <http://www.neurosoft.ru>). ЭКГ-обследование проводилось в реальном времени согласно принятым рекомендациям Североамериканского общества по электростимуляции и электрофизиологии и Европейского общества кардиологов. ЭКГ регистрировалась в положении сидя во втором стандартном отведении в течение всего времени обследования – 15 мин. Полученные кардиоритмограммы обрабатывались с использованием временного и кардиоинтервалографического анализа.

Все участники исследования по результатам анализа предварительного трехкратного фонового ЭКГ-обследования были разделены на две группы в зависимости от величины индекса напряжения (ИН). Первую группу ($n=14$) составили обследуемые с $ИН>140$ ед. (лица с преобладанием симпатического тонуса АНС), вторую группу ($n=19$) – обследуемые с $ИН<140$ ед. (лица с преобладанием парасимпатического тонуса АНС).

Реактивность АНС обследованных обеих групп определялась по степени изменения показателей временного (RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50) и математического анализа (ЧСС, М, Мо, АМо, ИВР, ВПР, ИН) кардиоритмограммы. Кардиоритмограмма разделена на последовательные этапы анализа, длительность которых составляла 100 кардиоциклов, синхронизированных с каждым фрагментом стимульного видеоряда: 1, 2 – «Фон-1» (230 с); 3 – «Нейтральный» (140 с); 4 – «Позитивный» (103 с); 5 – «Негативный» (105 с); 6, 7 – «Фон-2» (230 с).

Для определения достоверности различий исследуемых показателей ритма сердца использовался непараметрический критерий Уилкоксона с последующим вычислением эмпирической величины Z-критерия и р-уровня значимости. Расчет проводился с помощью статистического пакета SPSS v. 17.

Результаты и обсуждение. Различия параметров ВСР у представителей различных вегетотипов очевидны, их сравнительная характеристика не является задачей настоящего исследования. Теоретическую значимость имеют различия ответной реакции АНС, выраженной в интенсивности, вариативности, чувствительности показателей сердечного ритма, в зависимости от исходного типа вегетативного тонуса обследуемых (рис. 1–4).

Представленные на рис. 1 данные отражают стимулспецифический ответ регуляторных механизмов у студентов с преобладанием ваготонического типа реагирования АНС. Изменение параметров математического анализа кардиоритмограммы в динамике исследуемого периода характеризуется значимым приростом значений АМо ($p < 0,024$), ИВР ($p < 0,005$) и ПАПР ($p < 0,040$) на третьем этапе наблюдения – при демонстрации нейтрального ролика. Выявленный прирост объясняет реакцию симпатического отдела АНС, характерную для перехода от состояния функционального покоя к активному восприятию информации. Отмечается и относительно высокая вариативность значений указанных показателей ВСР на третьем этапе. Математический анализ ВСР у студентов с преобладанием ваготонического типа регуляции на последующих этапах обследования отражает активацию парасимпатического отдела АНС. На седьмом этапе наблюдения регистрируется значимый прирост показателей ЧСС ($p < 0,030$) и М ($p < 0,045$), а также увеличение (на правах тенденции) показателей АМо, ИВР, ВПР, ПАПР и ИН по сравнению с их исходными значениями. Установленные изменения являются отражением описанного в литературе состояния руминации, характерного для переживания эмоционально значимой ситуации на фоне повышения тревожности, ощущения чувства вины. Такого рода навязчивый тип мышления, при котором мысли, связанные с содержанием негативного видеоролика, становятся доминирующими, реализуется на фоне активизации симпатического отдела АНС.

Оценка изменений показателей временного анализа ВСР у лиц с преобладанием ваготонического типа реагирования в динамике воздействия эмоциогенного видеоконтента

(рис. 2) выявил их относительную чувствительность по сравнению с параметрами математического кардиоинтервалографического анализа.

Установлено, что восприятие нейтрального по валентности ролика запускает реакцию симпатического отдела АНС, что выражается достоверным снижением SDNN ($p < 0,011$). Однако значимый отрицательный клиренс значений SDNN ($p < 0,007$) и маркера парасимпатической активности RMSSD ($p < 0,011$) отмечается на четвертом этапе – во время просмотра позитивного видеоролика. Воздействие негативного видеоконтента (пятый этап) стабилизирует состояние АНС с доминирующей симпатической активностью, о чем свидетельствует относительное снижение показателя RMSSD ($p < 0,005$).

Значимое снижение показателя pNN50 регистрируется на четвертом и пятом этапах – в период непосредственного воздействия эмоциогенного контента ($p < 0,016$ и $p < 0,049$ соответственно), что характерно для изменения стационарного, устойчивого функционального состояния АНС.

Реактивность АНС у лиц с исходным преобладанием симпатического тонуса реагирования имеет свои особенности при воздействии эмоциогенного видеоконтента, выраженные в активации парасимпатического отдела АНС (рис. 3, 4).

Просмотр нейтрального и позитивного видеофрагментов, как и ожидалось, вызывает вагусную активность ($p > 0,05$): вариативность значений исследуемых показателей не менялась по сравнению с исходными «фоновыми» значениями коэффициента вариации и средней квадратической ошибки. Значимые изменения исследуемых параметров ВСР фиксируются, начиная с пятого этапа обследования – при просмотре негативного видеоконтента: значительно сокращается вариативность ряда показателей: АМо, ИВР, ПАПР, ИН. Восприятие негативного видеоролика инициирует состояние АНС, отличное от состояния, вызванного анализом содержания предыдущих видеороликов. Значимое снижение ИН ($p < 0,013$), ИВР ($p < 0,016$) следует рассматривать как защитную реакцию организма на формирование отрицательных эмоций.

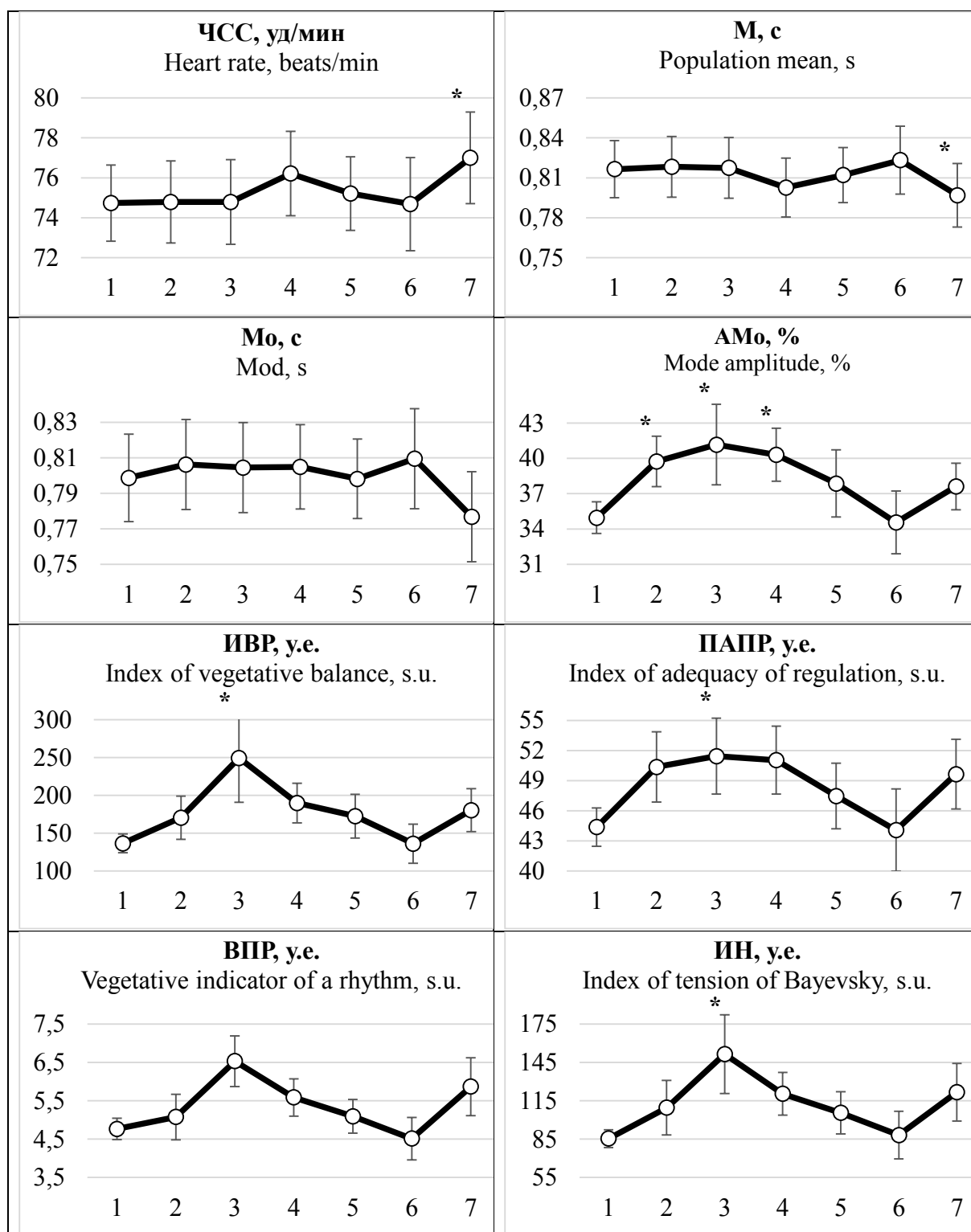


Рис. 1. Изменение показателей математического анализа ВСП у обследованных с преобладанием ваготонического типа реагирования при воздействии эмоциогенного видеоконтента (* – значимость различий при $p < 0,05$ по отношению к фоновым значениям)

Fig. 1. Changes in the parameters of the mathematical analysis of HRV in the subjects with a predominant vagotonic type of response under emotiogenic video content (* – the differences are significant ($p < 0.05$) compared with the background values)

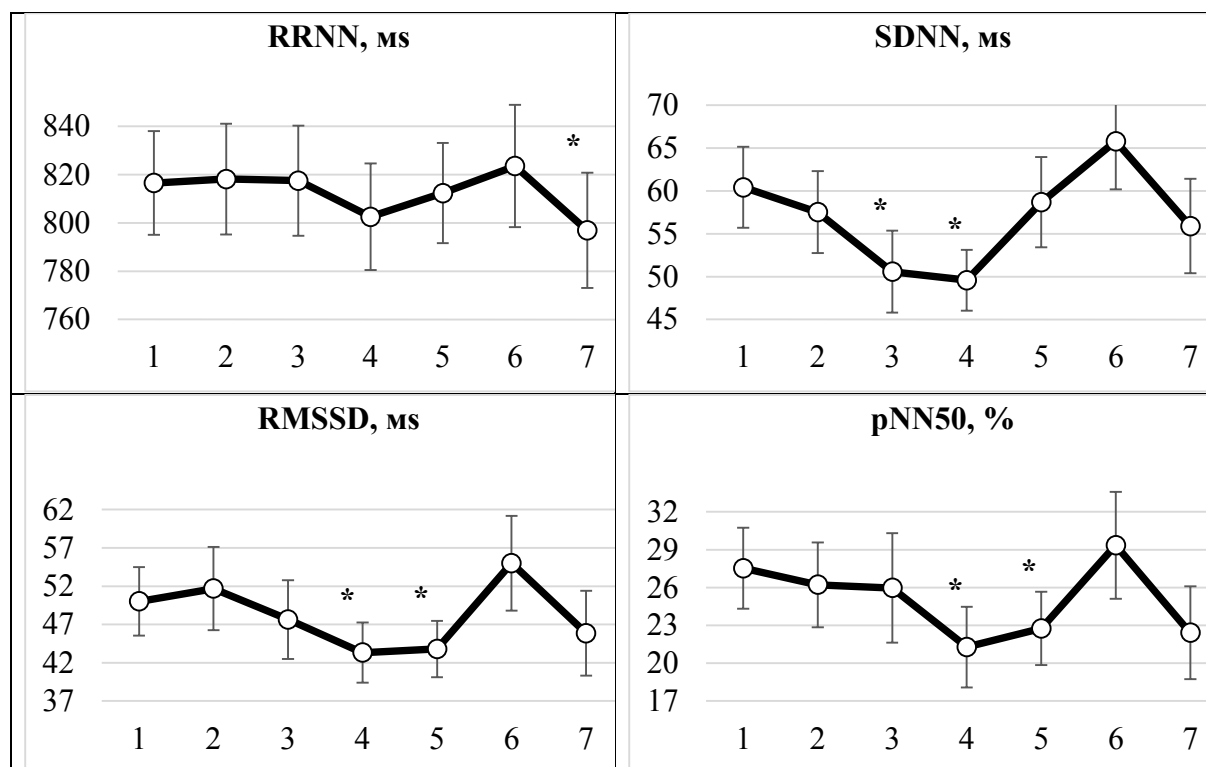


Рис. 2. Изменение показателей временного анализа ВРС у обследованных с преобладанием ваготонического типа реагирования в динамике воздействия эмоциогенного видеоконтента (* – значимость различий при $p < 0,05$)

Fig. 2. Changes in the parameters of the temporary analysis of HRV in subjects with a predominant vagotonic type of response in the dynamics of the emotiogenic video content impact (* – the differences are significant ($p < 0.05$))

Этапы обследования, следующие после воздействия эмоциогенного видеоконтента, характеризуются снижением симпатического тонуса АНС за счет вагусного гипертонуса, что выражено в значимом снижении ряда показателей (рис. 3).

Индукция отрицательных эмоций подтверждается и динамикой показателей временного анализа (рис. 4). Значимое увеличение показателя SDNN на пятом ($p < 0,048$) и седьмом ($p < 0,028$) этапах, а также pNN50 – на шестом ($p < 0,041$) и седьмом ($p < 0,021$) характерно для формирования качественно нового функционального состояния АНС, рассматриваемого нами как эффект эмоциогенного воздействия видеоконтента отрицательной валентности.

Отставленный эффект эмоциогенного воздействия, выраженный в статистически значимых изменениях параметров ВРС у лиц

с исходным преобладанием симпатического типа реагирования, можно рассматривать как развертывание срочной руминации, или стресс-реактивного размышления.

Заключение. Полученные результаты дополняют данные о реактивности автономной нервной системы при эмоциональном восприятии воздействия средовых факторов. Эмоциональные состояния, возникающие при просмотре эмоциогенного видеоконтента, являются результатом взаимодействия двух компонентов: активации и когнитивного анализа причин возбуждения на основе анализа ситуации, в которой появилась эмоция. Оценка ВРС представляет собой объективную меру эмоциональной регуляции в ситуации немедленной стрессовой реактивности в результате возникновения отрицательных эмоций. Установлена специфичность реакции АНС у лиц в зависимости от их исходного вегетативного тонуса.

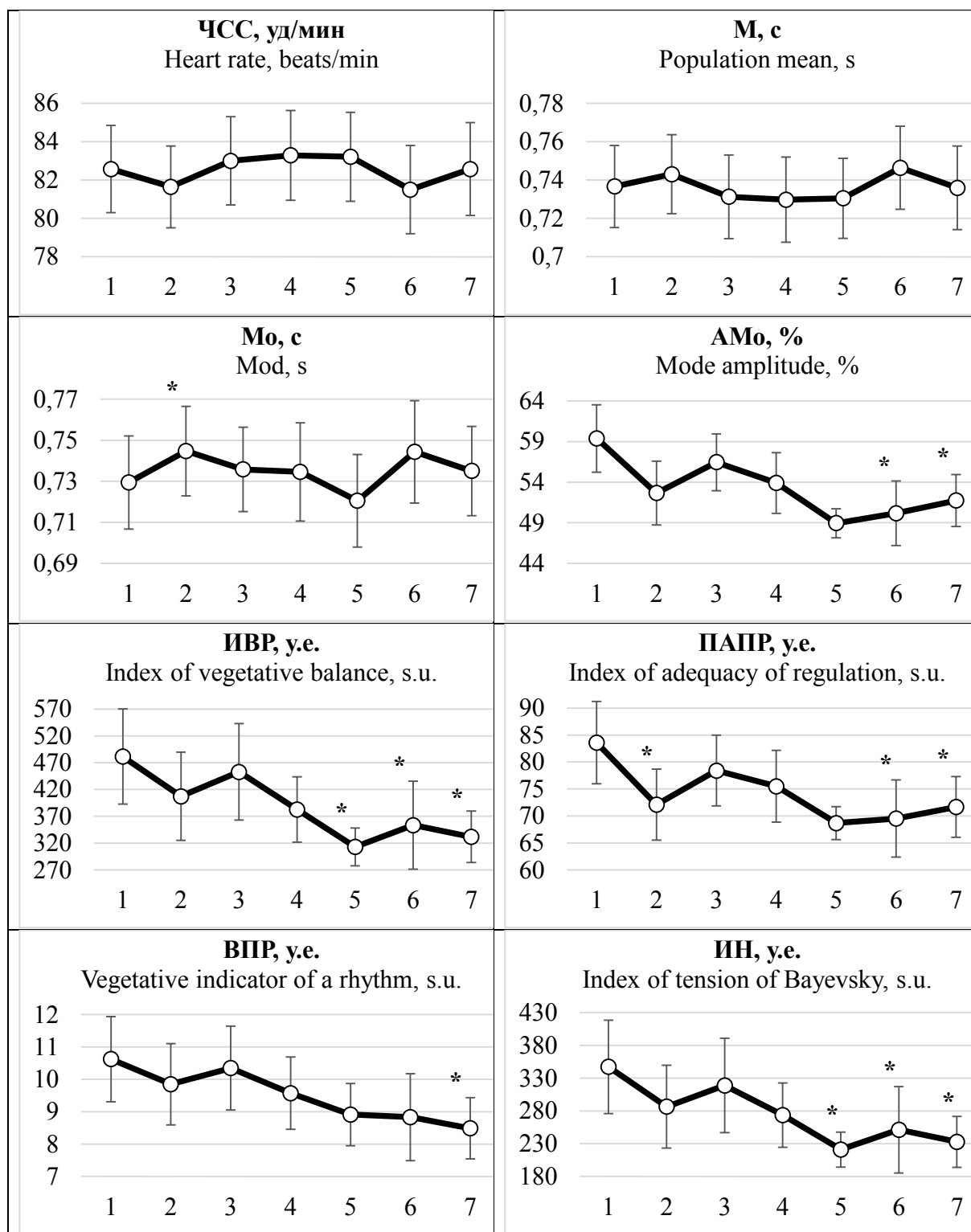


Рис. 3. Изменение показателей математического анализа ВСР у обследованных с преобладанием симпатикотонического типа реагирования в динамике воздействия эмоциогенного видеоконтента (* – значимость различий при $p < 0,05$ по отношению к фоновым значениям)

Fig. 3. Changes in the parameters of the mathematical analysis of HRV in subjects with a predominant sympathicotonic type of response in the dynamics of the emotiogenic video content impact (* – differences are significant ($p < 0.05$) compared with the background values)

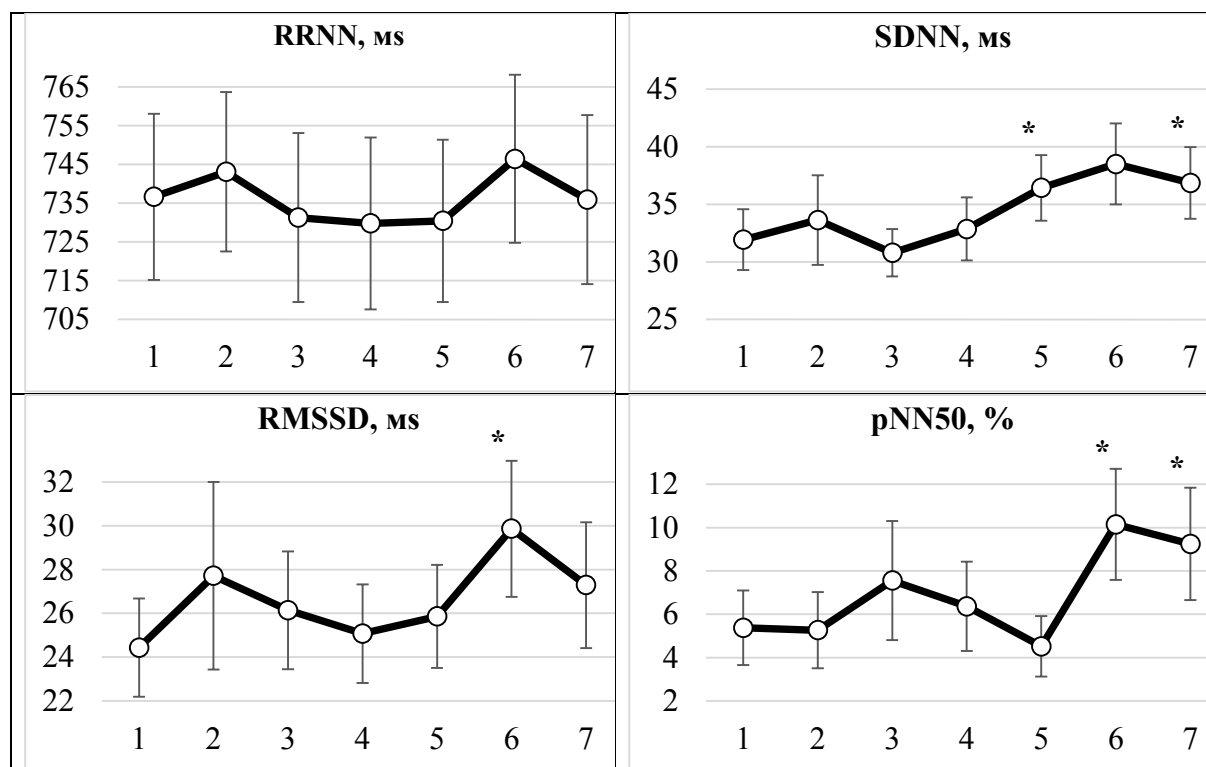


Рис. 4. Изменение показателей временного анализа ВСР у обследованных с преобладанием симпатикотонического типа реагирования в динамике воздействия эмоциогенного видеоконтента (* – значимость различий при $p < 0,05$)

Fig. 4. Changes in the parameters of the temporary analysis of HRV in subjects with a predominant sympathetic type of response in the dynamics of the emotiogenic video content impact (* – differences are significant ($p < 0.05$))

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Сафоничева О.Г., Троицкий М.С., Митюшкина О.А., Дронова Е.В. Психо-сомато-вегетативные взаимоотношения. Вестник новых медицинских технологий. 2015; 1: 3–9.
2. Бодров В.А. Изучение проблемы информационного стресса человека-оператора. Физиология человека. 2000; 26 (5): 111–118.
3. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные основы эмоционального стресса. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 105.
4. Афтанас Л.И., Рева Н.В., Павлов С.В., Коренек В.В., Брак И.В. Сопряжение осцилляторных систем мозга с когнитивными (переживание и знак) и физиологическими (кардиоваскулярная реактивность) компонентами эмоции. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2014; 100 (2): 215–231.
5. Сентябрьев Н.Н., Камчатников А.Г., Матохина А.А., Коренева Н.И. Механизмы изменения функционального состояния организма при воздействии полимодальных афферентных потоков. Gulustan Black Sea scientific journal of academic research. 2015; 25 (7): 35–37.
6. Brouwer A.-M., Wouwe N.V., Muehl C., Erp J.B., Toet A. Perceiving blocks of emotional pictures and sounds: Effects on physiological variables. Frontiers in human neuroscience. 2013; 7. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00295.

7. Пугачев К.С., Филиппов И.В. Перестройки динамики сверхмедленных колебаний потенциалов головного мозга человека в ответ на предъявление позитивных, нейтральных и негативных эмоциональных стимулов различных модальностей: материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. 18–22 сентября 2017. Воронеж; 2017.
8. Santiago A.C., Shammah-Lagnado S.J. Afferent connections of the amygdalopiriform transition area in the rat. *J. Comp. Neurol.* 2005; 489 (3). DOI: 349-371.10.1002/cne.20637.
9. Hariri A.R., Tessitore A., Mattay V.S., Fera F., Weinberger D.R. The amygdala response to emotional stimuli: A comparison of faces and scenes. *Neuroimage.* 2002; 17 (1): 317–323. DOI: 10.1006/nimg.2002.1179.
10. Lane R.D., Mcrae K., Reiman E.M., Chen K.W., Ahern G.L., Thayer J.F. Neural correlates of heart rate variability during emotion. *Neuroimage.* 2008; 44 (1): 213–222. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.056.
11. Ernst G. Heart-rate variability – more than heart beats? *Frontiers in public health.* 2017; 5. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00240.
12. Miller J.G., Xia G., Hastings P.D. Resting heart rate variability is negatively associated with mirror neuron and limbic response to emotional faces. *Biological psychology.* 2019; 146: 107717. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2019.107717.
13. Wei L., Chen H., Wu G.-R. Structural covariance of the prefrontal-amygdala pathways associated with heart rate variability. *Frontiers in human neuroscience.* 2018; 12. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00002.
14. Balzarotti S., Biassoni F., Colombo B., Ciceri M.R. Cardiac vagal control as a marker of emotion regulation in healthy adults: a review. *Biological psychology.* 2017; 130: 54–66. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2017.10.008.
15. Zhu J.P., Ji L.Z., Liu C.Y. Heart rate variability monitoring for emotion and disorders of emotion. *Physiological measurement.* 2019; 40 (6): 064004. DOI: 10.1088/1361-6579/ab1887.
16. De la Cruz F., Schumann A., Kohler S., Reichenbach J.R., Wagner G., Bar K.J. The relationship between heart rate and functional connectivity of brain regions involved in autonomic control. *Neuroimage.* 2019; 196: 318–328. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.04.014.
17. Catrambone V., Greco A., Scilingo E.P., Valenza G. Functional linear and nonlinear brain–heart interplay during emotional video elicitation: a maximum information coefficient study. *Entropy.* 2019; 21 (9): 892. DOI: 10.3390/e21090892.
18. Байгужин П.А., Шибкова Д.З., Кудряшов А.А., Байгужина О.В. Реактивность вегетативной нервной системы перципиентов в условиях воздействия невербальной информацией. *Человек. Спорт. Медицина.* 2019; 19 (S1): 83–93.
19. Steiger B.K., Kegel L.C., Spirig E., Jokeit H. Dynamics and diversity of heart rate responses to a disaster motion picture. *International journal of psychophysiology.* 2019; 143: 64–79. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2019.06.015.

Поступила в редакцию 05.09.2019; принята 05.10.2019.

Авторский коллектив

Байгужин Павел Азифович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского центра спортивной науки Института спорта, туризма и сервиса, ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет». 454080, Россия, г. Челябинск, пр. Ленина, 76; e-mail: baiguzhinpa@csusu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5092-0943>.

Шибкова Дарья Захаровна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского центра спортивной науки Института спорта, туризма и сервиса, ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет». 454080, Россия, г. Челябинск, пр. Ленина, 76; e-mail: shibkova2006@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8583-6821>.

Батуева Альбина Эмильевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры спортивного совершенствования Института спорта, туризма и сервиса, ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет». 454080, Россия, г. Челябинск, проспект Ленина, 76; e-mail: batuevae@susu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5390-6557>.

Кудряшов Аркадий Александрович – аспирант кафедры общей биологии и физиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет». 454080, Россия, г. Челябинск, пр. Ленина, 69; e-mail: gen@chems.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0625-5496>.

Байгужина Ольга Вадимовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физического воспитания Высшей школы физической культуры и спорта, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет». 454080, Россия, г. Челябинск, пр. Ленина, 69; e-mail: baiguzhinaov@cspu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4292-321X>.

Образец цитирования

Байгужин П.А., Шибкова Д.З., Батуева А.Э., Кудряшов А.А., Байгужина О.В. Реактивность автономной нервной системы при воздействии эмоциогенного видеоконтента у студентов с различным исходным вегетативным тонусом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 124–135. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-124-135.

RESPONSIVENESS OF AUTONOMOUS NERVOUS SYSTEM UNDER EMOTIOGENIC VIDEO CONTENT IN STUDENTS WITH DIFFERENT INITIAL VEGETATIVE TONES

P.A. Baiguzhin¹, D.Z. Shibkova¹, A.E. Batueva¹, A.A. Kudryashov², O.V. Baiguzhina²

¹South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Humanitarian Pedagogical University, Chelyabinsk, Russia

The goal of the paper is to reveal the peculiarities of the autonomous nervous system responsiveness under emotiogenic video content in students with different initial vegetative tones.

Materials and Methods. The authors examined 33 volunteers, their average age was 21.4±1.5. According to the stress index (SI), the subjects were divided into two groups: in the 1st group (n=14) a sympathetic tone of the autonomic nervous system prevailed (SI>140); in the 2nd group (n=19) initially, there dominated a parasympathetic tone (SI<140). Viewing video content with emotiogenic fragments served as a model for emotion induction. The responsibility of the autonomic nervous system was determined according to the change of indicators in temporal (RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50) and mathematical analysis (heart rate, M, Mo, AMo, index of vegetative balance, vegetative rhythm indicator, tension index) of the cardiac rhythmogram. The cardiac rhythmogram was divided into successive analysis steps, which lasted 100 cardiac cycles synchronized with each episode of the stimulus video.

Results. Regardless of the video valency, the indicators of a temporary RMSSD and pNN50 analysis are sensitive indicators of heart rate variability under emotiogenic video content in individuals with initial parasympathetic tone; in individuals with initial sympathetic tone these are the indicators of mathematical analysis – the index of vegetative balance and index of tension while watching a video evoking negative emotions. The revealed peculiarities of the vegetative body support at the stages following the exposure to the emotiogenic factors characterize stress-reactive thinking or rumination. The authors registered significant increase in heart rate in individuals with initial parasympathetic tone, whereas in individuals with initial sympathetic tone, there was a certain increase in vagal activity associated with SDNN and pNN50 increase.

Conclusion. While evaluating the emotiogenic factor influence on the organism, evident in the autonomic nervous system responsiveness, one should consider the initial autonomic tone of the subjects, the degree of variability, the intensity of changes, and the sensitivity of heart rate variability.

Keywords: reactivity, autonomic nervous system, heart rate variability, emotiogenic factor, video content, rumination, students.

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

References

1. Safonicheva O.G., Troitskiy M.S., Mityushkina O.A., Dronova E.V. Psicho-somato-vegetativnye vzaimootnosheniya [Psycho-somato-vegetative relationships]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2015; 1: 3–9 (in Russian).
2. Bodrov V.A. Izuchenie problemy informatsionnogo stressa cheloveka-operatora [Studying the information stress problem of a human operator]. *Fiziologiya cheloveka*. 2000; 26 (5): 111–118 (in Russian).
3. Sudakov K.V., Umryukhin P.E. *Sistemnye osnovy emotsional'nogo stressa* [Systemic basics of emotional stress]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 105 (in Russian).

4. Aftanas L.I., Reva N.V., Pavlov S.V., Korenek V.V., Brak I.V. Sopryazhenie ostsillyatornykh sistem mozga s kognitivnymi (perezhiwanie i znak) i fiziologicheskimi (kardiovaskulyarnaya reaktivnost') komponentami emotsii [Linkage of brain oscillatory systems with the cognitive (experience and valence) and physiological (cardiovascular reactivity) emotional components]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2014; 100 (2): 215–231 (in Russian).
5. Sentyabrev N.N., Kamchatnikov A.G., Matokhina A.A., Koreneva N.I. Mekhanizmy izmeneniya funktsional'nogo sostoyaniya organizma pri vozdeystvii polimodal'nykh afferentnykh potokov [Mechanisms of changes in the functional state of the body under multimodal afferent flows]. *Gulustan Black Sea scientific journal of academic research*. 2015; 25 (7): 35–37 (in Russian).
6. Brouwer A.-M., Wouwe N.V., Muehl C., Erp J.B., Toet A. Perceiving blocks of emotional pictures and sounds: Effects on physiological variables. *Frontiers in human neuroscience*. 2013; 7. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00295.
7. Pugachev K.S., Filippov I.V. *Perestroyki dinamiki sverkhmedlennykh kolebaniy potentsialov golovnoy mozga cheloveka v otvet na pred'yavlenie pozitivnykh, neytral'nykh i negativnykh emotsiogennykh stimulov razlichnykh modal'nostey* [Changes in the dynamics of super slow fluctuations in the potentials of the human brain in response to positive, neutral and negative emotiogenic stimuli of various modalities]: materialy XXIII s"ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova [Proceedings of the 23rd Congress of the Physiological Society named after I.P. Pavlov]. September 18–22, 2017. Voronezh; 2017 (in Russian).
8. Santiago A.C., Shammah-Lagnado S.J. Afferent connections of the amygdalopiriform transition area in the rat. *J. Comp. Neurol.* 2005; 489 (3). DOI: 349-371.10.1002/cne.20637.
9. Hariri A.R., Tessitore A., Mattay V.S., Fera F., Weinberger D.R. The amygdala response to emotional stimuli: A comparison of faces and scenes. *Neuroimage*. 2002; 17 (1): 317–323. DOI: 10.1006/nimg.2002.1179.
10. Lane R.D., Mcrae K., Reiman E.M., Chen K.W., Ahern G.L., Thayer J.F. Neural correlates of heart rate variability during emotion. *Neuroimage*. 2008; 44 (1): 213–222. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.056.
11. Ernst G. Heart-rate variability – more than heart beats? *Frontiers in public health*. 2017; 5. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00240.
12. Miller J.G., Xia G., Hastings P.D. Resting heart rate variability is negatively associated with mirror neuron and limbic response to emotional faces. *Biological psychology*. 2019; 146: 107717. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2019.107717.
13. Wei L., Chen H., Wu G.-R. Structural covariance of the prefrontal-amygdala pathways associated with heart rate variability. *Frontiers in human neuroscience*. 2018; 12. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00002.
14. Balzarotti S., Biassoni F., Colombo B., Ciceri M.R. Cardiac vagal control as a marker of emotion regulation in healthy adults: a review. *Biological psychology*. 2017; 130: 54–66. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2017.10.008.
15. Zhu J.P., Ji L.Z., Liu C.Y. Heart rate variability monitoring for emotion and disorders of emotion. *Physiological measurement*. 2019; 40 (6): 064004. DOI: 10.1088/1361-6579/ab1887.
16. De la Cruz F., Schumann A., Kohler S., Reichenbach J.R., Wagner G., Bar K.J. The relationship between heart rate and functional connectivity of brain regions involved in autonomic control. *Neuroimage*. 2019; 196: 318–328. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.04.014.
17. Catrambone V., Greco A., Scilingo E.P., Valenza G. Functional linear and nonlinear brain–heart interplay during emotional video elicitation: a maximum information coefficient study. *Entropy*. 2019; 21 (9): 892. DOI: 10.3390/e21090892.
18. Bayguzhin P.A., Shibkova D.Z., Kudryashov A.A., Bayguzhina O.V. Reaktivnost' vegetativnoy nervnoy sistemy pertsipientov v usloviyakh vozdeystviya neverbal'noy informatsiy [Responsiveness of the autonomic nervous system in patients under exposure to non-verbal information]. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2019; 19 (S1): 83–93 (in Russian)
19. Steiger B.K., Kegel L.C., Spirig E., Jokeit H. Dynamics and diversity of heart rate responses to a disaster motion picture. *International journal of psychophysiology*. 2019; 143: 64–79. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2019.06.015.

Information about the authors

Baiguzhin Pavel Azifovich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Leading Researcher, Research Center for Sports Science, Institute of Sports, Tourism and Service, South Ural State University. 454080, Russia, Chelyabinsk, Lenin Ave., 76; e-mail: baiguzhinpa@cusu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5092-0943>.

Shibkova Dar'ya Zakharovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Leading Researcher, Research Center for Sports Science, Institute of Sports, Tourism and Service, South Ural State University. 454080, Russia, Chelyabinsk, Lenin Ave., 76; e-mail: shibkova2006@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8583-6821>.

Batueva Al'bina Emil'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Sports Development, Institute of Sports, Tourism and Service, South Ural State University. 454080, Russia, Chelyabinsk, Lenin Ave., 76; e-mail: batuevae@susu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5390-6557>.

Kudryashov Arkadiy Aleksandrovich, Post Graduate Student, Chair of General Biology and Physiology, South Ural State Humanitarian Pedagogical University. Russia, Chelyabinsk, Lenin Ave., 76; e-mail: gen@chems.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0625-5496>.

Baiguzhina Ol'ga Vadimovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Physical Education, School of Physical Culture and Sports, South Ural State Humanitarian Pedagogical University. 454080, Russia, Chelyabinsk, 69 Lenin Ave. e-mail: baiguzhinaov@cspu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4292-321X>.

For citation

Baiguzhin P.A., Shibkova D.Z., Batueva A.E., Kudryashov A.A., Baiguzhina O.V. Reaktivnost' avtonomnoy nervnoy sistemy pri vozdeystvii emotsiogenogo videokontenta u studentov s razlichnym iskhodnym vegetativnym tonusom [Responsiveness of autonomous nervous system under emotiogenic video content in students with different initial vegetative tones]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 124–135. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-124-135.

УДК 612.763;612.133;612.179

DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-136-146

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ СПОНТАННОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

С.Н. Гордийчук, Е.А. Томилова, В.В. Колпаков

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Тюмень, Россия

Методологической основой проводимых исследований явилась концепция типологической вариативности физиологической индивидуальности. Доказано, что уровень привычной двигательной активности является стабильным индивидуальным и генетически запрограммированным признаком (у лиц дошкольного, школьного, юношеского и зрелого возрастов). В возрастной физиологии и педиатрии также существует необходимость определения количественных показателей двигательной активности на ранних этапах онтогенеза, в частности в неонатальном периоде, так как согласно действующим приказам показатели психомоторного статуса являются критериями гармоничного развития новорожденного. Установление ведущего типового признака – уровня спонтанной двигательной активности (СДА) – позволяет в дальнейшем изучить морфофункциональные и психофизиологические особенности детей этого возрастного периода.

Цель работы – провести сравнительный анализ функциональных показателей сердечно-сосудистой системы новорожденных с различным уровнем спонтанной двигательной активности в покое и в течение суточного цикла.

Материалы и методы. Обследовано 137 новорожденных I–II групп здоровья (возраст – 10–14 дней, срок гестации – 38–42 нед., второй этап выхаживания). По результатам определения количественных показателей СДА выделены три группы детей с низкой, средней и высокой СДА. В каждой конституциональной группе проведена антропометрическая оценка по центильным таблицам; функциональные показатели сердечно-сосудистой системы оценивали в состоянии покоя и в течение суточного цикла.

Результаты. Для каждой группы определены количественные показатели локомоций, установлены индивидуально-типологические особенности антропометрических параметров и показателей сердечно-сосудистой системы. Статистически значимые различия определены в крайних группах. Для новорожденных с низкой СДА характерна брахиморфия, высокие показатели ЧСС, наименьшие показатели артериального давления, для детей с высокой СДА – долихоморфия, наименьшие показатели ЧСС, высокие показатели артериального давления. Хроноструктура суточного ритма показателей сердечно-сосудистой системы носила типовую направленность.

Выводы. В каждой группе новорожденных выявлены индивидуально-типологические особенности по показателям сердечно-сосудистой системы. Наиболее существенные различия отмечены в группах новорожденных с низкой и высокой СДА, что может являться основой для выделения критериев донозологической диагностики.

Ключевые слова: новорожденные, спонтанная двигательная активность, функциональные показатели, сердечно-сосудистая система.

Введение. По сравнению с другими функциональными системами сердечно-сосудистая система к моменту рождения ребенка относительно зрелая. Между тем она имеет ряд анатомо-физиологических особенностей с быстрой динамикой морфофункциональных преобразований, которые обеспечивают растущие потребности организма [1]. Основными характеристиками неонатального периода яв-

ляются прекращение плацентарного кровообращения, перестройка внутрисердечной и общей гемодинамики, становление легочного кровотока и закрытие фетальных коммуникаций [2, 3]. При анализе научной литературы мы не встретили работ по изучению функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у здоровых новорожденных. На сегодняшний день по-прежнему широко дискути-

руется физиологическая интерпретация большинства показателей [4–6]. Например, частота сердечных сокращений (ЧСС) у новорожденных колеблется в пределах 70–190 уд./мин, артериальное давление (АД) – от 70/55 до 80/50±10 мм рт. ст. [3, 7]. Работы отечественных исследователей посвящены изучению показателей сердечно-сосудистой системы новорожденных с перинатальной гипоксией [8], перинатальным поражением центральной нервной системы [9], внутриутробной задержкой роста и развития [10, 11]. Таким образом, основной задачей возрастной физиологии остается изучение закономерностей развития и параметров нормы сердечно-сосудистой системы, а решение данной проблемы возможно с применением системного подхода и поиска нового индивидуально-типологического признака [12–15].

Цель исследования. Провести сравнительный анализ функциональных показателей сердечно-сосудистой системы новорожденных с различным уровнем спонтанной двигательной активности в покое и в течение суточного цикла.

Цель определила следующие задачи исследования:

1. Изучить индивидуально-типологические особенности спонтанной двигательной активности у новорожденных I–II групп здоровья.

2. Оценить антропометрические показатели новорожденных с различным уровнем спонтанной двигательной активности.

3. Оценить функциональные показатели сердечно-сосудистой системы новорожденных с различным уровнем спонтанной двигательной активности в покое и в течение суточного цикла.

Материалы и методы. Исследования проводились на базе отделения неонатологии ГБУЗ ТО ОКБ № 2 в г. Тюмень (заключение этического комитета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный университет» Минздрава России, протокол № 41 от 30.11.2011). Обследовано 137 новорожденных (71 мальчик и 66 девочек) I–II групп здоровья в позднем неонатальном периоде (10–14 дней), срок гестации – 38–42 нед.

Спонтанную двигательную активность новорожденного определяли в течение суточного цикла при помощи браслета Huawei Band 2 Pro (Китай), который снабжен акселерометром (определение ускорения) и гироскопом (трехмерная картина перемещения). Браслет работает на платформах Android (версия 4.4 и выше) и iOS 8.0 и выше, что позволяет фиксировать данные в любом временном промежутке [16, 17]. Оценка антропометрических показателей (длина тела, масса тела, окружность головы, окружность грудной клетки) проводилась по центильным таблицам [18, 19]. Изучали следующие функциональные показатели сердечно-сосудистой системы: частоту сердечных сокращений (MD300, КНР), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление (мультипараметровый монитор STAR 8000, Китай), пульсовое давление (ПД). Комплексное клинико-инструментальное обследование включало проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) для исключения аномалий развития сердечно-сосудистой системы (LOGIQ P6, США). Дополнительно при помощи браслета Huawei Band 2 Pro (Китай) фиксировали суточные показатели ЧСС, САД, ДАД. Хронофизиологическую оценку показателей сердечно-сосудистой системы (ЧСС, САД, ДАД) осуществляли при помощи косинор-анализа и вейвлет-анализа [20, 21].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 17.0 и с расчетом параметрических ($M \pm \sigma$, t-критерий Стьюдента) и непараметрических показателей (χ^2 -критерий Пирсона, критерий Колмогорова–Смирнова, H-критерий Крускал–Уоллиса), критический уровень значимости был равен 0,05 ($p=0,05$).

Результаты. Двигательная активность новорожденного составляет одну из его фундаментальных физиологических особенностей. Двигательная нагрузка является непосредственным активатором скелетного роста, развития центральной нервной системы, осуществляет интеграцию клеточного метаболизма с функцией дыхательной и сердечно-сосудистой систем, обеспечивая максимальную экономизацию всех физиологических функций [22]. В связи с этим первым этапом

нашего исследования явилось изучение уровня спонтанной двигательной активности (СДА) у новорожденных в течение суточного цикла. Для проверки нормальности распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова. В результате статистической обработки выявлены значимые отличия в распределении изучаемого признака, что позволило выделить три группы новорожденных: с низкой, средней и высокой СДА – и установить количественные границы для каждой из вышеуказанных групп (табл. 1).

Большинство физиологических функций так или иначе связано с размерами тела. Поэтому изучение функциональных показателей сердечно-сосудистой системы невозможно без учета антропометрических данных [22]. По результатам комплексной оценки физического развития новорожденных с различным уровнем спонтанной двигательной активности антропометрические показатели соответствовали гармоничному развитию. Индивидуальные особенности были выявлены в крайних группах. Для новорожденных с низким уровнем СДА были характерны наибольшие показатели массы тела (МТ), окружности головы (ОГ) и грудной клетки (ОГК), наименьшие длины тела (Дт), что в целом соответствовало брахиморфии. Тенденция к долихоморфии отмечалась в группе с высокой СДА – наименьшие показатели МТ, ОГ и ОГК. У детей со средним уровнем СДА статистически значимых отличий от средних значений не выявлено (табл. 2).

К моменту рождения сердечно-сосудистая система новорожденного относительно сформирована. Формирование оптимальных размеров правого и левого желудочков заканчивается на 5–7 сут, что собственно и обуславливает выбор возрастного периода 10–14 дней [24, 25]. Синхронно развитию основных двигательных функций организма сердце меняет свое положение, что в целом подтверждает функциональную роль мышечной системы в закономерностях индивидуального развития и формирования адаптивных модификаций [26].

Таким образом, согласно поставленной цели на следующем этапе был проведен анализ показателей сердечно-сосудистой системы у новорожденных с различным уровнем СДА (табл. 3). Наиболее существенные статистические различия отмечались у новорожденных крайних групп. В группе детей с низкой СДА установлены более высокие показатели ЧСС, низкие показатели САД и ДАД. Обратная закономерность отмечалась в группе новорожденных с высокой СДА: наименьшие показатели ЧСС, высокие показатели САД и ДАД.

Физиологические параметры показателей сердечно-сосудистой системы имеют сложную биоритмологическую структуру, поэтому на следующем этапе нашего исследования проведена хронофизиологическая оценка суточной структуры ЧСС [20, 21].

Среднесуточные показатели пульса были наибольшими в группе детей с низкой СДА (мезор у мальчиков – $148,20 \pm 2,45$ уд./мин, у девочек – $145,10 \pm 2,17$ уд./мин), а наименьшими – в группе с высокой СДА (мезор у мальчиков – $128,70 \pm 2,45$ уд./мин, у девочек – $127,90 \pm 2,39$ уд./мин). Также в данных группах отмечалось слабовыраженное рассогласование точечных значений акрофаз СДА и ЧСС (рис. 1). Самый высокий уровень синхронизации акрофазы СДА и ЧСС был у мальчиков и девочек в группе со средней СДА (соответственно индекс синхронности (ИС) – 96,4 и 96,6 %, индекс когерентности (ИКо) – 96,1 и 96,2 %). Менее выражен он был в первой группе у детей с низкой СДА (ИС – 88,3 и 89,1 %, ИКо – 86,5 и 88,1 % соответственно) и в третьей группе у детей с высокой СДА (ИС – 93,4 и 93,3 %, ИКо – 91,3 и 91,2 % соответственно). Аналогичная закономерность была установлена по показателям САД и ДАД. При сопоставлении ЧСС и количества спонтанных движений новорожденного рассчитали число сердечных сокращений на одну локомоцию. В группе новорожденных с низкой двигательной активностью пульсовая стоимость локомоции была наименьшей, что в целом позволяет говорить о наименее экономной реакции сердечно-сосудистой системы.

Таблица 1
Table 1

Индивидуально-типологические различия суточных показателей спонтанной двигательной активности у новорожденных

Individual and typological differences in daily indices of spontaneous motor activity in newborns

Пол Gender	Показатели Indicator	Уровень СДА SMA Level			Средние значения Mean Value
		низкий low	средний medium	высокий high	
М Males	n	19	31	21	71
	M±σ	359±52**	551± 51*	850±31* **	588±193
	t ₁ ; t ₂	-; 5,08;	12,79; 1,05	36,57; 6,15	5,08; -
	χ ² ; p	5,76; 0,43	2,78; 0,71	7,52; 0,23	40,11; 0,000
Д Females	n	18	29	19	66
	M±σ	347±55**	521±50*	836±31* **	564±193
	t ₁ ; t ₂	-; 4,68	11,07; 1,17	32,91; 6,05	4,68; -
	χ ² ; p	6,01; 0,32	3,56; 0,52	5,58; 0,33	39,88; 0,000

Примечания: 1. Доверительные коэффициенты различий: t₁ – с группой низкой СДА; t₂ – со средними данными.

2. Показано статистически значимое различие параметров (p=0,05): * – относительно группы с низкой СДА; ** – относительно средних значений. Далее обозначения те же.

Notes: 1. Confidence coefficients for differences: t₁ – with a low SMA a group; t₂ – with average data.

2. The difference is statistically significant (p=0.05): * – compared with the low SMA group; ** – compared with mean values. Further, the notation is the same.

Таблица 2
Table 2

Антропометрические показатели новорожденных с различным уровнем СДА (M±σ)

Anthropometric indicators of newborns with different SMA levels (M±σ)

Показатель Indicator	Пол Gender	СДА SMA			Средние значения, n _м =71, n _д =66 mean values, n _м =71, n _д =66
		низкая, n _м =19, n _д =18 low, n _{males} =19, n _{females} =18	средняя, n _м =31, n _д =29 medium, n _{males} =31, n _{females} =29	высокая, n _м =21, n _д =19 high, n _{males} =21, n _{females} =19	
МТ, кг Body mass, kg	М Males	4234,0±126,2**	3668,0±224,4*	3407,0±207,1* **	3742,0±373,7
	Д Females	4027,0±106,6**	3556,0±207,5*	3369,0±204,1* **	3631,0±314,8
ДТ, см Height, sm	М Males	51,32±0,48**	53,58±0,84*	55,38±1,02* **	53,51±1,74
	Д Females	50,440±0,788*	52,52±0,74*	54,53±0,77* **	52,53±1,71
ОГК, см Chest circum- ference, sm	М Males	35,53±0,52**	34,58±0,81*	33,57±0,93* **	34,54±1,07
	Д Females	35,11±0,58*	34,41±0,82*	33,05±0,62* **	34,21±1,06
ОГ, см Head circum- ference, sm	М Males	36,53±0,51**	35,52±0,77*	34,62±0,92* **	35,52±1,04
	Д Females	36,06±0,64**	35,45±0,83*	34,05±0,62* **	35,21±1,06

Таблица 3
Table 3Индивидуально-типологические показатели
сердечно-сосудистой системы новорожденных с различным уровнем СДА ($M \pm \sigma$)Individual and typological indicators of cardiovascular system in newborns
with SMA different levels of ($M \pm \sigma$)

Показатель Indicator	Пол Gender	СДА SMA			Средние значения, $n_m=71, n_f=66$ mean values, $n_m=71, n_f=66$
		низкая, $n_m=19, n_f=18$ low, $n_{males}=19, n_{females}=18$	средняя, $n_m=31, n_f=29$ medium, $n_{males}=31, n_{females}=29$	высокая, $n_m=21, n_f=19$ high, $n_{males}=21, n_{females}=19$	
ЧСС, уд./мин Heart Rate, BPMs	М Males	147,3±6,5**	133,40±6,76*	128,8±3,4* **	135,80±9,31
	Д Females	145,9±6,1**	132,90±5,47*	127,9±2,5* **	135,10±8,58
САД, мм рт. ст. systolic BP, mm Hg	М Males	75,3±2,3**	79,6±3,1*	82,2±1,9* **	79,2±3,6
	Д Females	74,9±2,5**	78,7±2,3*	81,8±1,7* **	78,6±3,4
ДАД, мм рт. ст. diastolic BP, mm Hg	М Males	48,1±1,9**	52,6±2,1*	59,2±2,2* **	53,3±4,7
	Д Females	47,8±2,1**	50,7±1,6*	58,9±2,1* **	51,9±4,7
ПД, усл. ед pulsatility, с.у.	М Males	27,2±0,7**	26,9±1,3*	23,0±1,5* **	25,9±2,2
	Д Females	27,0±0,9**	28,6±1,6*	23,2±1,6* **	26,60±2,68

Обсуждение. В современной отечественной литературе представлено значительное число работ, в которых рассмотрены различные функциональные показатели сердечно-сосудистой системы новорожденных. Между тем необходимо констатировать, что в данных работах определяющим является изучение функции сердечно-сосудистой системы у детей с различными патологическими состояниями: с перинатальной гипоксией [8], перинатальным поражением центральной нервной системы [9], внутриутробной задержкой роста и развития [10, 11]. Однако в рамках профилактической направленности современной медицины необходим поиск новых методик для выявления патологических состояний на доназологическом этапе. Для достижения этой цели наиболее доступным инструментом является комплексная оценка здоровья ребенка, которая уже на начальных этапах позволяет диагностировать функциональные отклонения.

Основными критериями комплексной оценки здоровья новорожденного ребенка являются: оценка особенностей онтогенеза (данные генеалогического, биологического, социального анамнеза), физического развития и психомоторного статуса, уровня резистентности и функционального состояния организма. Таким образом, наиболее полно охарактеризовать весь комплекс перечисленных показателей позволяет конституциональный подход. Конституция есть не что иное, как комплекс анатомических, физиологических и психофизиологических особенностей индивида, закрепленных генетически и определяющих формы и способы адаптации к внешнесредовым воздействиям [18]. Конституциональная принадлежность ребенка во многом определяет скорость ростовых и дифференцировочных процессов на разных этапах индивидуального развития.

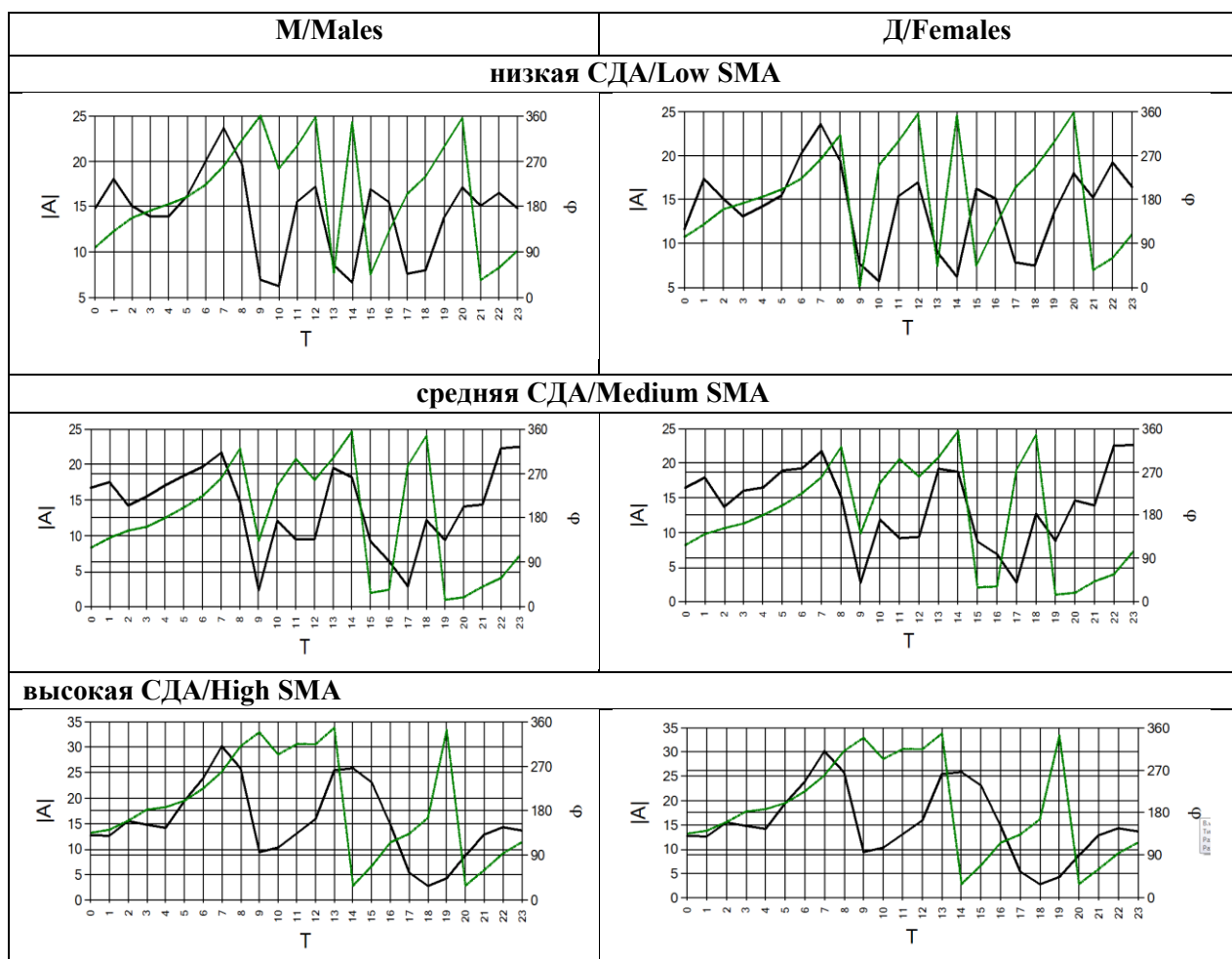


Рис. 1. Временная организация суточной динамики ЧСС у мальчиков и девочек с различным уровнем СДА
Примечание. Ось абсцисс – время суток (T), левая ось ординат – амплитудная структура ритма ЧСС (A), правая ось ординат – фазовая структура ритма ЧСС (ω)

Fig. 1. Time organization of heart rate circadian dynamics in males and females with different SMA levels
Note. The X-axis shows the time of day (T), left Y-axis determines heart rate amplitude structure (A), right Y-axis is heart rate phase structure (ω)

Однако достаточно широкий разброс индивидуальных вариантов вызывает существенные затруднения при оценке физического развития ребенка. Следовательно, выделение ведущего типового признака может стать объективным критерием для изучения нормативных параметров и позволит разработать четкие комплексные диагностические алгоритмы эффективного мониторинга переходных состояний.

Базовой основой для проведения данного исследования являлась концепция типологической вариабельности физиологической ин-

дивидуальности – функциональных типов конституции [16, 17] с обязательным учетом роли двигательной активности при индивидуальном развитии и формировании в границах нормы реакции различных типов адаптивной модификации.

Наблюдение за показателями в течение суточного цикла позволили охарактеризовать уровень спонтанной двигательной активности как типовой индивидуальный признак и выделить три группы новорожденных: с низкой, средней и высокой спонтанной двигательной активностью. Далее нами была дана оценка

показателей сердечно-сосудистой системы новорожденных с учетом конституционального подхода. Анализ полученных результатов позволяет утверждать, что каждый функциональный тип имеет свои физиологические особенности. Эти особенности в достаточной степени проявляются уже в состоянии относительного покоя (базовая типовая вариабельность).

В связи с этим имеющиеся результаты уже на данном этапе проведенных исследований позволяют не только конкретизировать понятие «физиологическая норма» и дополнить его на основе хронофизиологической оценки соответствующими критериями, но и обосновать выделение крайних вариантов типовой нормы как основу для формирования групп риска.

Выводы:

1. В результате проведенных исследований были определены индивидуально-типологические особенности СДА у новорожденных в позднем неонатальном периоде. Выделены три группы детей с низкой, средней и высокой СДА и установлены количественные суточные показатели для каждой конституциональной группы.

2. Установление количественных суточных показателей СДА с выделением трех групп детей сочеталось с выявлением статисти-

стически значимых межгрупповых различий по целому ряду антропометрических показателей. Для новорожденных с низкой СДА были характерны брахиморфия, наибольшие значения МТ, ОГ и ОГК, наименьшее значение ДТ. Для новорожденных с высокой СДА характерны долихоморфия, наименьшие значения МТ, ОГ и ОГК. У детей со средним уровнем СДА статистически значимых отличий от средних значений не выявлено.

3. По параметрам сердечно-сосудистой системы в группах с низкой и высокой СДА были выявлены конституциональные особенности. В группе детей с низкой СДА установлены более высокие показатели ЧСС, низкие показатели САД и ДАД. Обратная закономерность отмечалась в группе новорожденных с высокой СДА: наименьшие показатели ЧСС, высокие показатели САД и ДАД.

В заключение необходимо отметить, что анализ полученных результатов подтверждает физиологическую индивидуальность детского организма в позднем неонатальном периоде. Крайние варианты нормы (группы новорожденных с низкой и высокой СДА) имеют большее значение как для уточнения нормативных показателей сердечно-сосудистой системы, так и для выделения детей групп риска с последующим диспансерным наблюдением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Антонов А.Г., Арестова Н.Н., Байбарина Е.Н., Володина Н.Н., ред. Неонатология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 848.
2. Гомелла Т.Л., Эяль Ф.Г., Каннингем М.Д. Неонатология. В 2 т. М.: Бином. Лаборатория знаний; 2015. 1572.
3. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие. В 2 т. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 704.
4. Вялов С.С. Нормы в педиатрии: справочник. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 224.
5. Царегородцева А.Д., Белозёрова Ю.М., Брегель Л.В. Кардиология детского возраста. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 784.
6. Сиротина З.В. Некоторые аспекты неонатальной кардиологии. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2017; 3 (73): 80–94.
7. Васюк Ю.А. Функциональная диагностика в кардиологии. Функциональная интерпретация: учебное пособие. М.: Практическая медицина; 2009. 312.
8. Нурмагамбетова Р.А. Адаптация сердечно-сосудистой системы новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. *Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей*. 2011; 2 (14): 38–42.
9. Куприянова О.О., Домарева Т.А. Вариабельность сердечного ритма у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы. *Вестник аритмологии*. 2001; 24: 35–37.

10. Иванов Д.О., Козлова Л.В., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных с внутриутробной задержкой роста. Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 53–63.
11. Насирова У.Ф., Шарипова М.К., Кеворкова Ю.Г. Клинико-функциональная характеристика синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с задержкой развития. Вопросы практической педиатрии. 2014; 9 (6): 7–10.
12. Джебраилова Т.Д., Коробейникова И.И., Дудник Е.Н., Каратыгин Н.А. Вегетативные корреляты индивидуальных различий временных параметров и результативности интеллектуальной деятельности человека. Физиология человека. 2013; 39 (1): 94–102.
13. Sudakov K.V. Theory of functional systems: a keystone of integrative biology. Cognitive Systems Monographs. 2015; 25: 153–173.
14. Судаков С.К. Физиологические механизмы предвидения будущего результата целенаправленного поведения. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019; 105 (1): 36–42.
15. Клименко А.В., Перцов С.С., Яковенко И.Ю. Корреляционные связи индивидуально-типологических особенностей человека с показателями результативности целенаправленной деятельности и вариабельности сердечного ритма. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019; 167 (5): 532–536.
16. Kolpakov V.V., Bupalova T.V., Tomilova E.A., Larkina N.Y., Mamchits E.V., Chernogrivova M.O., Kopytov A.A. Functional reserves and adaptive capacity of subjects with different levels of habitual physical activity. Human Physiology. 2011; 37 (1): 93–104.
17. Колпаков В.В., Томилова Е.А., Беспалова Т.В., Ларькина Н.Ю., Столбов М.В., Ткачук А.А. Хронофизиологическая оценка типологической вариабельности привычной двигательной активности человека в условиях Западной Сибири. Физиология человека. 2016; 42 (2): 100–111.
18. Доскин В.А., Косенкова Т.В., Авдеева Т.Г., Шестакова В.Н. Поликлиническая педиатрия. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2002. 504.
19. Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития детей с помощью перцентильных диаграмм. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (5): 431–437.
20. Шаламова Е.Ю., Сафонова В.Р., Рагозин О.Н., Радьш И.В., Тихонова Е.В., Гудков А.Б. Факторный анализ параметров суточной гемодинамики у студентов северного медицинского вуза. Экология человека. 2018; 3: 39–44.
21. Молчанова Ж.И., Чибисов С.М., Рагозин О.Н. Вейвлет-анализ ритмов параметров центральной гемодинамики у больных рассеянным склерозом с нарушениями когнитивного статуса. Клиническая медицина. 2017; 95: 333–337.
22. Макаров Л.М., Коломатова В.Н., Зевальд С.В., Шмидт Г., Мюллер А., Гришкин А.Н. Холтеровское мониторирование у здоровых детей первых дней жизни. Кардиология. 2009; 49 (10): 27–30.
23. Марцинкевич Г.И., Соколов А.А. Эхокардиография у детей: антропометрические и возрастные нормы. Российский педиатрический журнал. 2012; 2: 17–21.
24. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. Основы негэнтропии, теории онтогенеза. М.: Наука; 1982. 270.
25. Безруких М.М., Баранова А.А., Щеплягина Л.А., ред. Методологические подходы к проблеме возрастного развития. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 39–67.
26. Зилов В.Г. Физиология детей и подростков: учебное пособие. М.: ООО Медицинское информационное агентство; 2008. 576.

Поступила в редакцию 19.07.2019; принята 29.10.2019.

Авторский коллектив

Гордийчук Светлана Николаевна – ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: svgordiychuk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-0968>.

Томилова Евгения Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: tomilovaea@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1101-7628>.

Колпаков Виктор Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: kolpakov661@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-0968>.

Образец цитирования

Гордийчук С.Н., Томилова Е.А., Колпаков В.В. Анализ функциональных показателей сердечно-сосудистой системы новорожденных с различным уровнем спонтанной двигательной активности. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 136–146. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-136-146.

FUNCTIONAL CAPACITY OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN NEWBORNS WITH DIFFERENT LEVELS OF SPONTANEOUS MOTOR ACTIVITY

S.N. Gordiychuk, E.A. Tomilova, V.V. Kolpakov

Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russia

The concept of typological variability of the physiological individuality is considered to be the methodological basis of the research. It is proved that the level of habitual motor activity is a tempostabile personal and genetically programmed characteristic (in toddlerhood, midchildhood, adolescence, and adulthood). In age-specific physiology and pediatrics, there is also a need to determine quantitative indicators of motor activity in the early stages of ontogenesis, in particular, in the neonatal period, since, according to modern law, indicators of psychomotor status are criteria for the harmonious development of a newborn. The knowledge of the basic key characteristic – the level of spontaneous motor activity (SMA) – allows clinicians to study morphofunctional and psychophysiological characteristics of newborns.

The purpose of the paper is to conduct a comparative analysis of functional capacity of the cardiovascular system in newborns with different levels of spontaneous motor activity at rest and during the circadian cycle.

Materials and Methods. The study enrolled 137 newborns of health groups 1–2 (age: 10–14 days; gestation period: 38–42 weeks; second stage of nursing). According to SMA quantitative indicators, the authors identified three groups of newborns: with low, medium and high SMA. In each constitutional group, centile tables were used for anthropometric assessment; cardiovascular system functional capacity was evaluated at rest and during the circadian cycle.

Results. The authors distinguished three groups of newborns: with low, medium and high spontaneous motor activity. For each group the authors determined quantitative indicators of locomotion, established individual and typological anthropometric characteristics and cardiovascular indicators. Statistically significant differences were defined in the extreme groups. Newborns with low SMA are characterized by brachymorphy, high heart rates, and the lowest blood pressure indicators; newborns with high SMA demonstrate dolichomorphy, the lowest heart rates, and high blood pressure. Circadian rhythm of cardiovascular indicators was of a typical pattern.

Conclusion. Each group of newborns revealed individual typological characteristics in terms of cardiovascular indicators. The most significant differences were noted in newborns with low and high SMA, which may serve as a basis for prenatal diagnostics.

Keywords: newborns, spontaneous motor activity, functional capability, cardiovascular system.

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

References

1. Antonov A.G., Arestova N.N., Baybarina E.N., Volodina N.N., ed. *Neonatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Neonatology: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 848 (in Russian).
2. Gomella T.L., Eyal' F.G., Kanningam M.D. *Neonatologiya* [Neonatology]. In 2 vol. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy; 2015. 1572 (in Russian).
3. Shabalov N.P. *Neonatologiya: uchebnoe posobie* [Neonatology: study guide]. In 2 vol. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 704 (in Russian).
4. Vyalov S.S. *Normy v pediatrii: spravochnik* [Norms in pediatrics: manual]. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 224 (in Russian).
5. Tsaregorodtseva A.D., Belozerova Yu.M., Bregel' L.V. *Kardiologiya detskogo vozrasta* [Cardiology of childhood]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 784 (in Russian).
6. Sirotina Z.V. Nekotorye aspekty neonatal'noy kardiologii [Aspects of neonatal cardiology]. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2017; 3 (73): 80–94 (in Russian).
7. Vasyuk Yu.A. *Funktsional'naya diagnostika v kardiologii: klinicheskaya interpretatsiya: uchebnoe posobie* [Functional diagnostics in cardiology: clinical interpretation: study guide]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2009. 312 (in Russian).
8. Nurmagambetova R.A. Adaptatsiya serdechno-sosudistoy sistemy novorozhdennykh, perenesshikh perinatal'nuyu gipoksiyu. *Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachey* [Adaptation of the cardiovascular system in newborns after perinatal hypoxia]. 2011; 2 (14): 38–42 (in Russian).
9. Kupriyanova O.O., Domareva T.A. Variabel'nost' serdechnogo ritma u novorozhdennykh detey s perinatal'nym porazheniem tsentral'noy nervnoy sistemy [Heart rate variability in newborns with perinatal injury of the central nervous system]. *Vestnik aritmologii*. 2001; 24: 35–37 (in Russian).
10. Ivanov D.O., Kozlova L.V., Derevtsov V.V., Priyma N.F. Otsenka sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy u novorozhdennykh, rozhdennykh s vnutriutrobnoy zaderzhkoy rosta [Assessment of cardiovascular system in newborns born with intrauterine growth retardation]. *Translyatsionnaya meditsina*. 2016; 3 (5): 53–63 (in Russian).
11. Nasirova U.F., Sharipova M.K., Kevorkova Yu.G. Kliniko-funktsional'naya kharakteristika sindroma dezadaptatsii serdechno-sosudistoy sistemy u novorozhdennykh s zaderzhkoy razvitiya [Clinical and functional characteristics of cardiovascular maladaptation syndrome in newborns with arrested development]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2014; 9 (6): 7–10 (in Russian).
12. Dzhebrailova T.D., Korobeynikova I.I., Dudnik E.N., Karatygin N.A. Vegetativnye korrelyaty individual'nykh razlichiy vremennykh parametrov i rezul'tativnosti intellektual'noy deyatel'nosti cheloveka [Vegetative correlates of individual differences in time parameters and efficacy of human intellectual activity]. *Fiziologiya cheloveka*. 2013; 39 (1): 94–102 (in Russian).
13. Sudakov K.V. Theory of functional systems: a keystone of integrative biology. *Cognitive Systems Monographs*. 2015; 25: 153–173.
14. Sudakov S.K. Fiziologicheskie mekhanizmy predvideniya budushchego rezul'tata tselenapravlenno go povedeniya [Physiological mechanisms of anticipation of result of future behavior]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019; 105 (1): 36–42 (in Russian).
15. Klimenko A.V., Pertsov S.S., Yakovenko I.Yu. Korrelyatsionnye svyazi individual'no-tipologicheskikh osobennostey cheloveka s pokazatelyami rezul'tativnosti tselenapravlennoy deyatel'nosti i variabel'nosti serdechnogo ritma [Correlation analysis of performance of purposeful activity and parameters of heart rate variability in people with different individual-typological characteristics]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2019; 167 (5): 532–536 (in Russian).
16. Kolpakov V.V., Bupalova T.V., Tomilova E.A., Larkina N.Y., Mamchits E.V., Chernogrivova M.O., Kopytov A.A. Functional reserves and adaptive capacity of subjects with different levels of habitual physical activity. *Human Physiology*. 2011; 37 (1): 93–104.
17. Kolpakov V.V., Tomilova E.A., Bupalova T.V., Lar'kina N.Yu., Stolbov M.V., Tkachuk A.A. Khronofiziologicheskaya otsenka tipologicheskoy variabel'nosti privychnoy dvigatel'noy aktivnosti cheloveka v usloviyakh Zapadnoy Sibiri [Chronophysiological assessment of habitual physical activity in humans in Western Siberia]. *Fiziologiya cheloveka*. 2016; 42 (2): 100–111 (in Russian).
18. Doskin V.A., Kosenkova T.V., Avdeeva T.G., Shestakova V.N. Poliklinicheskaya pediatriya [Outpatient pediatrics]. Moscow: GOU VUNMTs MZ RF; 2002. 504 (in Russian).

19. Kil'diyarova R.R. Otsenka fizicheskogo razvitiya detey s pomoshch'yu pertsentil'nykh diagramm [Assessment of children's physical development children with percentile diagrams]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2017; 16 (5): 431–437 (in Russian).
20. Shalamova E.Yu., Safonova V.R., Ragozin O.N., Radysh I.V., Tikhonova E.V., Gudkov A.B. Faktornyy analiz parametrov sutochnoy gemodinamiki u studentov severnogo meditsinskogo vuza [Factor analysis of daily hemodynamic parameters in students of the Northern Medical University]. *Ekologiya cheloveka*. 2018; 3: 39–44 (in Russian).
21. Molchanova Zh.I., Chibisov S.M., Ragozin O.N. Veyvlet-analiz ritmov parametrov tsentral'noy gemodinamiki u bol'nykh rasseyannym sklerozom s narusheniyami kognitivnogo statusa [Wavelet analysis of rhythms of central hemodynamic parameters in patients with multiple sclerosis associated with cognitive impairment]. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 95: 333–337 (in Russian).
22. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Zeval'd S.V., Shmidt G., Myuller A., Grishkin A.N. Kholterovskoe monitorirovaniye u zdorovykh detey pervykh dnei zhizni [Holter monitoring in healthy newborns]. *Kardiologiya*. 2009; 49 (10): 27–30 (in Russian).
23. Martsinkevich G.I., Sokolov A.A. Ekhokardiografiya u detey: antropometricheskie i vozrastnye normy [Echocardiography in children: anthropometric and age norms]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2012; 2: 17–21 (in Russian).
24. Arshavskiy I.A. Fiziologicheskie mekhanizmy i zakonomernosti individual'nogo razvitiya [Physiological mechanisms and patterns of individual development]. *Osnovy negentropii, teorii ontogeneza*. Moscow: Nauka; 1982. 270 (in Russian).
25. Bezrukikh M.M., Baranova A.A., Shcheplyagina L.A., ed. *Metodologicheskie podkhody k probleme vozrastnogo razvitiya. Fiziologiya rosta i razvitiya detey i podrostkov (teoreticheskie i klinicheskie voprosy): prakticheskoe rukovodstvo* [Methodological approaches to the problem of age development. Growth and developmental physiology of children and adolescents (theoretical and clinical issues): practical manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006: 39–67 (in Russian).
26. Zilov V.G. *Fiziologiya detey i podrostkov: uchebnoye posobie* [Physiology of children and adolescents: training manual]. Moscow: OOO Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008. 576 (in Russian).

Received 19 July 2019; Accepted 29 October 2019.

Information about the authors

Gordiychuk Svetlana Nikolaevna, teaching assistant, Chair of Childhood Diseases, Department of Pediatrics, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: svgordiychuk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6512-8329>.

Tomilova Evgeniya Aleksandrovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Normal Physiology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: tomilovaea@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1101-7628>.

Kolpakov Viktor Vasil'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Normal Physiology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: tomilovaea@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-0968>.

For citation

Gordiychuk S.N., Tomilova E.A., Kolpakov V.V. Analiz funktsional'nykh pokazateley serdechno-sosudistoy sistemy novorozhdennykh s razlichnym urovnem spontannoy dvigatel'noy aktivnosti [Functional capacity of cardiovascular system in newborns with different levels of spontaneous motor activity]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2019; 4: 136–146. DOI: [10.34014/2227-1848-2019-4-136-146](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-4-136-146).

ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим направлениям: 03.02.00 Общая биология (03.02.03 Микробиология, 03.02.08 Экология (прикладная экология; экология человека)); 03.03.00 Физиология (03.03.01 Физиология, 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология, 03.03.06 Нейробиология); 14.01.00 Клиническая медицина (14.01.01 Акушерство и гинекология, 14.01.04 Внутренние болезни, 14.01.05 Кардиология, 14.01.08 Педиатрия, 14.01.11 Нервные болезни, 14.01.12 Онкология, 14.01.17 Хирургия).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,
Ульяновский государственный университет,
Институт медицины, экологии и физической культуры,
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8(8422) 27-24-51 (добавочный – 1);
e-mail: ulsubook@yandex.ru