

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



# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№1  
2022



### Учредитель

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

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

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

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

Распространяется на территории  
Российской Федерации  
и в зарубежных странах

Цена - свободная

Основен в 2011 году  
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс  
в каталоге «Пресса России»:  
44070

Очередной номер журнала  
можно приобрести в редакции

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

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

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

Подписано в печать 28.03. 2022.  
Дата выхода в свет 29.04.2022.

Формат 60×84 1/8.  
Усл. печ. л. 17,1. Тираж 500 экз.  
Заказ № 13 /

# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 1**  
**2022**

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

### Редакционный совет

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

### Редакционная коллегия

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

© Ульяновский государственный университет, 2022

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

16+



**Founder**  
ULYANOVSK  
STATE  
UNIVERSITY

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

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

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

Circulates  
on the territory  
of the Russian Federation  
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011  
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":  
44070

The journal is available  
in the editor's office

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

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

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

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

Sent for the press 28.03.2022.  
Date of the press 29.04.2022.

Format 60×84 1/8.  
Print. page 17,1.  
Circulation is 500 copies.  
Order No. 13 /

# ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

**№ 1**

**2022**

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

## Editorial Team

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

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b> .....	<b>6</b>
<b>Прошин А.Н., Машин В.В., Белова Л.А., Белов Д.В.</b> СИМПТОМЫ НАРУШЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПОДРОСТКОВ С СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ .....	<b>6</b>
<b>Милюкова Г.Н., Песков А.Б., Манина Н.А., Хохлов М.П., Юдина Е.Е., Голубцова Т.С., Керова И.Р., Прибылова С.А., Мамедова Р.А., Исмаилова А.М.</b> ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВЕНЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРУЕМЫХ ПО ПОВОДУ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА .....	<b>18</b>
<b>Колчин Д.В., Дегтярева Ю.А., Савоненкова Л.Н., Рузов В.И., Асанов Б.М., Прохоров О.Ю.</b> АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ВЫРАЖЕННЫМ СИНДРОМОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА .....	<b>29</b>
<b>Саранская Я.Е., Киселева Л.М., Ильмухина Л.В.</b> СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БЕЗЫНТЕРФЕРОНОВОЙ ТЕРАПИИ НСV-ИНФЕКЦИИ ОПЫТ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ. СРАВНЕНИЕ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ .....	<b>39</b>
<b>Волошин Д.В., Румянцева З.С., Глазков И.С., Сулима А.Н., Резниченко Н.А., Москвина В.О.</b> ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ЖЕНЩИН С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19.....	<b>49</b>
<b>Ефремов И.М., Мидленко В.И.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИМПРЕГНИРОВАННОЙ ПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИИ В АСПЕКТЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ГНОЙНОЙ ОСТЕОЛОГИИ .....	<b>56</b>
<b>ФИЗИОЛОГИЯ</b> .....	<b>65</b>
<b>Сологуб А.А., Слесарева Е.В.</b> МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ РАЗВИТИЯ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ .....	<b>65</b>
<b>Пенжоян А.Г., Пенжоян Г.А., Ахеджак-Нагузе С.К., Абушкевич В.Г., Бурлуцкая А.В.</b> ПОВЫШЕНИЕ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	<b>75</b>
<b>Демяшкин Г.А., Бондурко Л.Н., Фомина Н.К., Севаньяева Л.Е., Михина Л.Н., Глушак В.В., Щекин В.И.</b> ВЛИЯНИЕ ВАСКУЛЯРНОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОНАМИ ДОЗОЙ 2 Гр.....	<b>87</b>
<b>Погодина Е.С., Расторгуева Е.В., Юрова Е.В., Белобородов Е.А., Сугак Д.Е., Саенко Ю.В.</b> КОМПЛЕКСНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ПЕПТИДНОГО ИНГИБИТОРА КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ .....	<b>94</b>
<b>Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Морозова И.М., Салатова А.М., Аракелова А.Ю.</b> ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА КАК КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ РОСТЕ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС ОБОЕГО ПОЛА.....	<b>105</b>
<b>Герасимов В.Н., Слесарева Е.В., Кузнецова Т.И., Абузова Я.С.</b> ПНЕВМОЦИСТНЫЙ ХРОНИОСЕПСИС КАК ВАРИАНТ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ИНФЕКЦИИ: НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ .....	<b>117</b>
<b>Захватов А.Н., Хайдар Д.А., Тарасова Т.В., Паршина А.Ю., Тимошкин В.О.</b> ЗНАЧИМОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ДЕГРАДАЦИИ КОЛЛАГЕНОВЫХ ФИБРИЛЛ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ.....	<b>125</b>
<b>Монгалев Н.П., Рубцова Л.Ю., Вахнина Н.А., Шадрина В.Д., Чупахин О.Н., Бойко Е.Р.</b> ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА НА КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ КРОВИ КРЫС В ПОКОЕ, ПРИ СВОБОДНОМ ПЛАВАНИИ И ПЛАВАНИИ С ГРУЗОМ В ТЕСТЕ «ДО ОТКАЗА»...135	<b>135</b>

# CONTENTS

<b>CLINICAL MEDICINE</b> .....	<b>6</b>
<b>Proshin A.N., Mashin V.V., Belova L.A., Belov D.V.</b> SYMPTOMS OF IMPAIRED CEREBRAL VENOUS HEMODYNAMICS IN ADOLESCENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA .....	6
<b>Milyukova G.N., Peskov A.B., Manina N.A., Khokhlov M.P., Yudina E.E., Golubtsova T.S., Kerova I.R., Pribylova S.A., Mamedova R.A., Ismailova A.M.</b> FACTORS AFFECTING THE LEVEL OF GLYCATED HEMOGLOBIN IN HOSPITALIZED TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS .....	18
<b>Kolchin D.V., Degtyareva Yu.A., Savonenkova L.N., Ruzov V.I., Asanov B.M., Prokhorov O.Yu.</b> PLATELET AGGREGATION IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME .....	29
<b>Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M., Il'mukhina L.V.</b> OPTIONS OF INTERFERON-FREE THERAPY FOR HCV INFECTION. A CASE STUDY. COMPARISON OF NON-INVASIVE METHODS FOR LIVER FIBROSIS ASSESSMENT .....	39
<b>Voloshin D.V., Rummyantseva Z.S., Glazkov I.S., Sulima A.N., Reznichenko N.A., Moskvina V.O.</b> PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH COVID-19.....	49
<b>Efremov I.M., Midlenko V.I.</b> STUDY OF PHYSICAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF POLYMER-IMPREGNATED COMPOSITION IN CLINICAL PURULENT OSTEOLOGY .....	56
<b>PHYSIOLOGY</b> .....	<b>65</b>
<b>Sologub A.A., Slesareva E.V.</b> MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF KIDNEY CORTICAL SUBSTANCE DEVELOPMENT IN CHILDHOOD .....	65
<b>Penzhoyan A.G., Penzhoyan G.A., Akhedzhak-Naguze S.K., Abushkevich V.G., Burlutskaya A.V.</b> INCREASING STRESS RESISTANCE BY TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION IN PATIENTS AFTER PROSTATE CANCER SURGERY .....	75
<b>Demyashkin G.A., Bondurko L.N., Fomina N.K., Sevan'kaeva L.E., Mikhina L.N., Glushak V.V., Shchekin V.I.</b> EFFECT OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR ON SPERMATOGENESIS AFTER 2 GY ELECTRON IRRADIATION.....	87
<b>Pogodina E.S., Rastorgueva E.V., Yurova E.V., Beloborodov E.A., Sugak D.E., Saenko Yu.V.</b> COMPLEX EFFECT OF LOW-INTENSITY LASER RADIATION AND POTASSIUM CHANNEL PEPTIDE INHIBITOR ON MELANOMA CELL SURVIVAL.....	94
<b>Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Morozova M.I., Salatova A.M., Arakelova A.Yu.</b> IMPACT OF DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH GUERIN'S CARCINOMA GROWTH ON THYROID FUNCTION IN MALE AND FEMALE RATS .....	105
<b>Gerasimov V.N., Slesareva E.V., Kuznetsova T.I., Abuzova Ya.S.</b> PNEUMOCYSTIS CHRONIOSEPSIS AS AN OPTION OF PNEUMOCYSTIS INFECTION PROGRESSION: CASE REPORT .....	117
<b>Zakhvatov A.N., Khaydar D.A., Tarasova T.V., Parshina A.Yu., Timoshkin V.O.</b> IMPACT OF LIPID PEROXIDATION ON COLLAGEN FIBRIL DEGRADATION IN EXPERIMENTAL PERIODONTITIS .....	125
<b>Mongalev N.P., Rubtsova L.Yu., Vakhnina N.A., Shadrina V.D., Chupakhin O.N., Boyko E.R.</b> EFFECT OF SUCCINATE-CONTAINING DRUGS ON CELLULAR COMPOSITION OF BLOOD IN RATS AT REST, DURING FREE SWIMMING AND WEIGHT-LOADED FORCED SWIMMING TEST .....	135

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.8-005

DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-6-17

## СИМПТОМЫ НАРУШЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПОДРОСТКОВ С СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

А.Н. Прошин, В.В. Машин, Л.А. Белова, Д.В. Белов

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

*Цель.* Изучить клинические проявления церебральной венозной недостаточности у подростков с дисплазией соединительной ткани (ДСТ).

*Материалы и методы.* Обследовано 156 подростков. Основную группу составили 82 подростка с признаками ДСТ. Группу сравнения составили 74 подростка без проявлений ДСТ. ДСТ оценивали по шкале Л.Н. Аббакумовой (2006). При опросе и осмотре выявлены клинические признаки церебральной венозной недостаточности.

*Результаты.* В основной группе чаще встречались следующие жалобы: головная боль, интенсивность которой усиливалась при работе в наклонном положении, во время или после ночного сна, при кашле и натуживании и уменьшалась во второй половине дня, после умеренной физической нагрузки; головокружение, усиливающееся при перемене положения тела, поворотах головы, наклоне; отечность/пастозность лица и век в утренние часы, симптом «высокой подушки», симптом «тугого воротника», ощущение «засыпанности глаз песком» в утренние часы; кошмарные сновидения, частые ночные пробуждения из-за головной боли; чувство заложенности носа вне симптомов острого респираторного заболевания. Также в основной группе чаще выявлялись симптомы, характерные для наличия церебральной венозной недостаточности: отечность лица/век; инъекирование склер; венозная сеточка на передней поверхности грудной клетки/шеи; цианоз губ или носогубного треугольника, гипестезия 1-й или 2-й ветви тройничного нерва.

*Выводы.* У подростков с ДСТ клинические признаки церебральной венозной недостаточности более выражены, чем в группе сравнения, что свидетельствует о необходимости как можно более раннего выявления нарушений венозной гемодинамики, последующего динамического наблюдения и проведения профилактических мероприятий с целью предупреждения раннего развития цереброваскулярных заболеваний у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** церебральная венозная недостаточность, дисплазия соединительной ткани, подростки.

**Введение.** Сосудистые заболевания головного мозга у детей являются одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современной детской неврологии. Дети с цереброваскулярной патологией, вынужденные развиваться на фоне сформировавшихся неврологических осложнений, требуют значительных моральных и материальных затрат на обеспечение их медицинских потребностей и образования, что подчеркивает актуальность изучения данной проблемы [1, 2].

Проблема дисплазии соединительной ткани (ДСТ) приобретает все большую акту-

альность для врачей различных специальностей, поскольку данное состояние является фоном для формирования разнообразной полиорганной и полисистемной патологии. Полиморфизм клинических проявлений соединительнотканых нарушений нередко приводит к проблеме постановки точного диагноза, так как не всегда удается за множеством отдельных симптомов увидеть единую системную патологию [3–9]. В то же время известно, что наличие сосудистых аномалий, которые нередко выявляются у пациентов с ДСТ, ассоциируется с риском возникновения острой со-

судистой патологии в более молодом по сравнению с общей популяцией возрасте [2, 10, 11].

Поскольку в структуре сосудистой системы головного мозга количество вен превосходит количество артериальных сосудов, нарушение их формирования сопровождается значимыми клиническими проявлениями. Также доказано, что одним из факторов, влияющих на развитие цереброваскулярных заболеваний, является конституциональная венозная недостаточность [12]. Рядом авторов описана роль исходного тонуса вен, обусловленного конституциональными и наследственными факторами, в патогенезе венозной дисциркуляции головного мозга и формировании церебральных венозных тромбозов [13, 14].

**Цель исследования.** Изучить проявления церебральной венозной недостаточности у подростков с расстройством вегетативной нервной системы на фоне соединительнотканной дисплазии.

**Материалы и методы.** Обследовано 156 подростков, проходящих лечение в психоневрологическом отделении № 2 ГУЗ «Детская городская клиническая больница г. Ульяновска» с расстройством вегетативной нервной системы. В числе обследованных 72 мальчика в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст –  $14,26 \pm 1,52$  года) и 84 девочки в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст –  $14,79 \pm 1,69$  года). Основную группу (ОГ) составили 82 подростка с проявлениями расстройства вегетативной нервной системы и признаками ДСТ в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст –  $14,68 \pm 1,53$  года).

Критерии включения: признаки соединительнотканной дисплазии по критериям Л.Н. Аббакумовой (2006).

Критерии исключения: наследственные нарушения соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса – Данлоса и др.); приобретенные деформации опорно-двигательного аппарата; травмы органов опоры и движения в течение последних 2 лет, сопровождающиеся нарушением целостности костной ткани; острые и хронические заболевания внутренних органов; онкологические заболевания; психические заболевания.

Группу сравнения (ГС) составили 74 подростка с проявлениями расстройства вегета-

тивной нервной системы без признаков ДСТ в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст –  $14,58 \pm 1,54$  года).

Группу контроля (ГК) составили 30 практически здоровых подростков в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст –  $14,26 \pm 1,5$  года).

В соответствии с принципами Хельсинкской декларации у всех пациентов либо их законных представителей было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Подростки были комплексно обследованы с целью выявления внешних (костно-скелетных, суставных, кожно-мышечных, малых аномалий развития) маркеров дисплазии соединительной ткани. Наличие дисплазии соединительной ткани оценивали на основании шкалы Л.Н. Аббакумовой [15].

Клиническими критериями церебральной венозной недостаточности являлись «венозные» жалобы, обусловленные венозной церебральной дисциркуляцией: «венозная» головная боль, отечность или пастозность лица и век в утреннее время, симптомы «тугого воротника», «высокой подушки» и ощущение «засыпанности глаз песком». Типичные локализации венозной патологии представлены отечностью лица или век, инъецированностью склер, видимым венозным рисунком на передней поверхности груди и шеи, цианозом губ или носогубного треугольника. Неврологические симптомы, в развитии которых ключевую роль играет венозная дисциркуляция, это – гипестезия 1-й или 2-й ветви тройничного нерва, диссоциация коленных и ахилловых рефлексов, снижение корнеальных рефлексов [16–19].

Полученные результаты подвергались статистическому анализу с использованием Statistica 8.0 (StatSoft, США) и Microsoft Excel 2010. Точный критерий Фишера, непараметрический U-критерий Манна – Уитни были использованы для проверки гипотезы о различии групп пациентов. В качестве индикатора наличия связи между количественными показателями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для выявления параметров, по которым группа подростков с ДСТ отличается от других исследуемых групп, и определения степени данных отличий использовался пошаговый дискриминант-

ный анализ с включением. Результаты представлены в виде  $n$  (%), где  $n$  – количество человек. Для всех видов анализа различия между группами принимались за статистически значимые при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В исследуемых группах проведен анализ клинических жалоб и данных объективного осмотра с целью выявления признаков церебральной венозной недостаточности.

Таблица 1  
Table 1

Распределение подростков по характеру головной боли,  $n$  (%)

Headaches,  $n$  (%)

Жалобы Complaints	Основная группа Main group ( $n=82$ )	Группа сравнения Comparison group ( $n=74$ )	Группа контроля Control group ( $n=30$ )
Головная боль Headache	82 (100,0)*#	42 (56,8)#	6 (20,0)
Характер головной боли Types of headaches			
диффузная diffuse	60 (73,2)*#	26 (35,1)	5 (16,7)
локализованная localized	26 (31,7)*#	16 (21,6)	1 (3,3)
Появляется или усиливается Appears or increases			
во время работы в наклонном положении when working in an inclined position	26 (31,7)*#	12 (16,2)#	3 (10,0)
во время или после ночного сна during or after nocturnal sleep	30 (36,6)*#	8 (10,8)	2 (6,7)
при кашле и натуживании when coughing and on straining	14 (17,1)*#	6 (8,1)	1 (3,3)
Интенсивность головной боли уменьшается Headache intensity decreases			
во второй половине дня in the afternoon	24 (29,3)*#	12 (16,2)	1 (3,3)
после физической нагрузки after physical activity	8 (9,8)#	10 (13,5)#	2 (6,7)

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия с группой сравнения; # –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия с группой контроля. Далее обозначения те же.

**Note.** \* –  $p < 0.05$  – the differences are statistically significant versus the comparison group; # –  $p < 0.05$  – the differences are statistically significant versus the control group. Further designations are the same.

Жалобы на головную боль в ОГ встречались чаще, чем в ГС и ГК ( $p < 0,05$ ). В свою очередь ГС также статистически значимо отличалась от ГК по данному показателю ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

В группе подростков с ДСТ выявлена как диффузная, так и локализованная головная

боль, причем оба варианта встречались чаще, чем в двух других группах ( $p < 0,05$ ), но в рамках ОГ преобладали жалобы на головные боли диффузного характера (табл. 1). Если говорить о локализованной головной боли, то для пациентов с ДСТ более характерна боль в теменно-затылочной области.

У подростков ОГ головная боль возникала или усиливалась при работе в наклонном положении (уборка квартиры, работа в саду) значительно чаще, чем в ГС и ГК ( $p < 0,05$ ). Подростки с ДСТ часто предъявляли жалобы на головные боли, возникающие или усиливающиеся после ночного сна ( $p < 0,05$ ), при этом им было сложно собраться в школу и тяжело воспринимать учебный материал на первых уроках. У пациентов ГС головная боль усиливалась при работе в наклонном положении чаще, чем у пациентов ГК ( $p < 0,05$ ). Также усиление или возникновение головной боли происходило у пациентов ОГ при кашле и натуживании ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Интенсивность головной боли уменьшалась во второй половине дня у большего числа

пациентов ОГ по сравнению с двумя другими группами ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Пациенты с ДСТ отмечали, что ближе к третьему уроку интенсивность головных болей, возникших после сна, постепенно снижается и им становится легче осваивать школьный материал.

Физическая нагрузка значительно снижала интенсивность головных болей у пациентов ОГ по сравнению с ГК ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Подростки с ДСТ отмечали, что после урока физкультуры с умеренной, постепенно нарастающей динамической нагрузкой интенсивность головных болей снижается. Пациенты ГС в свою очередь также отмечали, что после физических упражнений головная боль беспокоит меньше.

Таблица 2  
Table 2

### Распределение подростков по характеру головокружения, n (%)

#### Vertigo, n (%)

Жалобы Complaints	Основная группа Main group (n=82)	Группа сравнения Comparison group (n=74)	Группа контроля Control group (n=30)
Головокружение Vertigo	46 (56,1)*#	16 (21,6)#	2 (6,7)
системное rotatory	12 (14,6)*#	6 (8,1)	0 (0)
несистемное non-rotatory	34 (41,5)*#	10 (13,5)#	2 (6,7)
Усиливается при Worsens during			
перемене положения тела postural change	30 (36,6)*#	12 (16,2)#	1 (3,3)
поворотах головы head rotation	12 (14,6)*#	4 (5,4)	1 (3,3)
наклоне bending	26 (31,7)*#	12 (16,2)#	2 (6,7)

Жалобы на головокружение как системного, так и несистемного характера у пациентов ОГ отмечались чаще, чем у пациентов ГС и ГК ( $p < 0,05$ ), но несистемное головокружение встречалось значительно чаще, чем системное (табл. 2). В большинстве случаев подростки с ДСТ предъявляли жалобы на головокружение, которое воспринималось ими как

субъективное ощущение «вращения» внутри головы, неустойчивости при ходьбе, чувство «дурноты». ГС превосходила ГК по частоте жалоб на несистемное головокружение ( $p < 0,05$ ).

Головокружение усиливалось при перемене положения тела, поворотах головы и наклоне в ОГ намного чаще, чем в ГС и ГК

( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Подростки с ДСТ отмечали, что головокружение усиливается, когда во время урока приходится вставать из-за парты и отвечать стоя у доски, а также во время рез-

ких поворотов головы и наклонов на уроках физкультуры. В ГС усиление головокружения при перемене положения тела и наклонах встречалось чаще, чем в ГК ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 3  
Table 3

Распределение подростков по характеру «венозных» жалоб, n (%)  
“Venous” complaints, n (%)

Жалобы Complaints	Основная группа Main group (n=82)	Группа сравнения Comparison group (n=74)	Группа контроля Control group (n=30)
Отечность/пастозность лица и век в утренние часы Puffiness / pasty face and eyelids in the morning	26 (35,1)*#	14 (17,1)#	4 (13,3)
Симптом «высокой подушки» “High pillow” symptom	12 (14,6)*#	4 (5,4)	0 (0,0)
Симптом «тугого воротника» “Tight collar” symptom	24 (29,3)*#	4 (5,4)	0 (0,0)
Ощущение «засыпанности глаз песком» в утренние часы Sandy-gritty sensation in the morning	20 (27,1)*#	14 (17,1)#	2 (6,7)

Жалобы на отечность/пастозность лица и век в утренние часы в ОГ встречались чаще, чем в ГК ( $p < 0,05$ ). Некоторые подростки с ДСТ отмечали ухудшение внешнего вида в утренние часы из-за пастозности лица и отечности век, которые постепенно полностью исчезали. ГС также превосходила ГК по частоте встречаемости данной жалобы ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых отличий между ОГ и ГС по данному показателю получено не было ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Симптом «высокой подушки» был выявлен у большего числа пациентов ОГ по сравнению с двумя другими группами ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Подростки с ДСТ часто предъявляли жалобы на усиление головной боли, головокружения, шума в голове, зрительных расстройств во время сна с низким изголовьем, что приводило к снижению качества ночного сна и успеваемости в школе.

Симптом «тугого воротника» встречался статистически значимо чаще в группе под-

ростков с ДСТ ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). У пациентов ОГ возникал дискомфорт при ношении школьной формы с тугим воротником и галстуков, который проявлялся возникновением или усилением головной боли, головокружения, шума в голове, зрительных расстройств, что отражалось на общем самочувствии и качестве усвоения школьной программы.

Ощущение «засыпанности глаз песком» в утренние часы у пациентов ОГ встречалось чаще, чем у пациентов ГК ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Подростки с ДСТ отмечали, что после пробуждения часто испытывают дискомфорт в глазах, который может сохраняться в течение первых двух уроков. Это приводило к напряжению глаз при чтении и списывании учебного материала с доски даже у подростков с нормальной остротой зрения. Пациенты ГС также статистически значимо чаще, чем пациенты ГК, предъявляли жалобы на ощущение «засыпанности глаз песком» в утренние часы ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Таблица 4  
Table 4

## Распределение подростков по характеру нарушений сна, наличию шума в ушах и чувства заложенности носа, n (%)

## Sleep disorders, tinnitus, nasal congestion, n (%)

Жалобы Complaints	Основная группа Main group (n=82)	Группа сравнения Comparison group (n=74)	Группа контроля Control group (n=30)
Сон Sleep			
кошмарные сновидения nightmares	38 (46,3)*#	12 (16,2)	4 (13,3)
частые ночные пробуждения из-за головной боли frequent night awakenings due to headaches	20 (24,4)*#	10 (13,5)#	1 (3,3)
Шум в ушах Tinnitus	36 (43,9)#	30 (40,5)#	1 (3,3)
Чувство заложенности носа вне симптомов ОРЗ Nasal stuffiness without ARD symptoms	31 (37,8)*#	23 (31,1)#	2 (6,7)

По данным нашего исследования, для подростков с ДСТ довольно характерны нарушения сна (табл. 4). Пациенты ОГ чаще, чем пациенты других групп ( $p < 0,05$ ), предъявляли жалобы на кошмарные сновидения, приводившие к пробуждениям ночью с чувством тревоги, которое затем не давало уснуть в течение нескольких часов. Другим вариантом нарушения сна у подростков с ДСТ были частые ночные пробуждения из-за головной боли, которые также статистически значимо чаще встречались у пациентов ОГ по сравнению с ГС и ГК ( $p < 0,05$ ). Инсомнический синдром довольно тяжело переносился школьниками и сильно снижал мотивацию к обучению, скорость выполнения заданий и общую успеваемость. Пациенты ГС также значительно чаще, чем пациенты ГК, испытывали проблемы с ночным сном ( $p < 0,05$ ).

В ОГ жалобы на шум в ушах встречались значительно чаще, чем в ГК ( $p < 0,05$ ). В ГС шум в ушах также встречался чаще, чем в ГК

( $p < 0,05$ ). Статистически значимых отличий между ОГ и ГС по данному показателю выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

Чувство заложенности носа вне симптомов ОРЗ – довольно распространенная жалоба в группе пациентов с ДСТ, которая в ОГ встречалась значительно чаще, чем в двух других группах ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). Подростки с ДСТ часто испытывали затруднение носового дыхания, что приводило к быстрой утомляемости на школьных занятиях, возникновению головных болей, снижению фона настроения. Такие пациенты испытывали необходимость ежедневно пользоваться сосудосуживающими каплями, что часто приводило к формированию нефтизиновой зависимости. По данным анамнеза, многие подростки с ДСТ наблюдались у оториноларинголога с вазомоторным ринитом. Пациенты ГС также значительно чаще, чем пациенты ГК, испытывали проблемы с носовым дыханием вне симптомов ОРЗ ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Таблица 5  
Table 5Распределение подростков по наличию клинических признаков  
церебральной венозной недостаточности, n (%)

## Clinical signs of cerebral venous insufficiency, n (%)

Клинические признаки Clinical signs	Основная группа Main group (n=82)	Группа сравнения Comparison group (n=74)	Группа контроля Control group (n=30)
Отечность лица/век Facial puffiness/eyelid swelling	26 (31,7)*#	6 (8,1)	2 (6,7)
Инъецирование склер Sclera injection	14 (17,1)*#	2 (2,7)	1 (3,3)
Видимая венозная сеть на передней поверхности грудной клетки и/или шеи Visible venous network on the anterior chest and/or neck	26 (31,7)*#	2 (2,7)	0 (0,0)
Цианоз губ или носогубного треугольника Lip or nasolabial triangle cyanosis	14 (17,1)*#	2 (2,7)	0 (0,0)

При клиническом осмотре выявлен ряд симптомов церебральной венозной недостаточности, характерных для подростков с ДСТ. У пациентов ОГ чаще ( $p < 0,05$ ), чем в двух других группах, встречались отечность лица и век, в большей степени выраженная в утренние часы; инъецирование склер, которое

также было более выраженным утром; видимая венозная сеточка на передней поверхности грудной клетки и/или шеи, которая девушками воспринималась как косметический дефект и вызывала ощущение дискомфорта; цианотичность губ или носогубного треугольника (табл. 5).

Таблица 6  
Table 6Распределение подростков по наличию неврологических симптомов  
церебральной венозной недостаточности, n (%)

## Neurological symptoms of cerebral venous insufficiency, n (%)

Неврологические симптомы Neurological symptoms	Основная группа Main group (n=82)	Группа сравнения Comparison group (n=74)	Группа контроля Control group (n=30)
Снижение корнеальных рефлексов Reduced corneal reflexes	2 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Болезненность точек выхода и гипестезия в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва Soreness of exit points and hypesthesia in the innervation zone of the first branch of the trigeminal nerve	10 (12,2)*#	2 (2,7)	0 (0,0)
Диссоциация коленных и ахилловых рефлексов Dissociation of knee and Achilles reflexes	8 (9,8)*#	0 (0,0)	0 (0,0)

При исследовании неврологического статуса отмечено, что в группе пациентов с ДСТ чаще, чем в двух других группах, встречаются болезненность точек выхода и снижение чувствительности в области иннервации первой ветви тройничного нерва, диссоциация коленных и ахилловых рефлексов ( $p < 0,05$ ) (табл. 6). Другие неврологические симптомы церебральной венозной недостаточности встречались реже и статистически значимых различий между группами пациентов по данным симптомам выявить не удалось.

Результаты нашего исследования подтверждают литературные данные и свидетельствуют о том, что подростки с ДСТ находятся в группе риска по формированию церебральной венозной недостаточности в молодом возрасте с последующим развитием цереброваскулярной патологии и требуют особого внимания и профилактического подхода в терапии со стороны лечащего врача.

Таким образом, можно ожидать нарастания венозных расстройств у пациентов с ДСТ с возрастом, что свидетельствует о необходимости как можно более раннего выявления нарушений венозной гемодинамики у подростков с признаками ДСТ, последующего наблюдения в динамике и проведения профилактических мероприятий с целью предупреждения раннего дебюта цереброваскулярной патологии.

#### Выводы:

1. У подростков с ДСТ статистически значимо чаще, чем у пациентов без проявлений ДСТ, встречаются следующие жалобы, характерные для церебральной венозной недостаточности: головные боли диффузного характера, возникающие при работе в наклонном положении, после ночного сна, при кашле и натуживании, интенсивность которых уменьшается во второй половине дня и при физической нагрузке; несистемное головокружение, усиливающееся при перемене положения тела, поворотах головы и наклоне; отечность/пастозность лица и век в утренние часы; симптомы «высокой подушки» и «тугого воротника»; ощущение «засыпанности глаз песком» в утренние часы; нарушение сна; чувство заложенности носа вне симптомов ОРЗ.

2. В группе пациентов с ДСТ статистически значимо чаще, чем у подростков без проявлений ДСТ, при осмотре встречаются следующие клинические проявления церебральной венозной недостаточности: отечность лица и век в утренние часы, инъекирование склер, видимая венозная сеточка на передней поверхности грудной клетки, цианотичность губ или носогубного треугольника, болезненность точек выхода и снижение чувствительности в области иннервации 1-й и 2-й ветвей тройничного нерва, диссоциация коленных и ахилловых рефлексов.

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

#### Литература

1. *Yock-Corrales A., Mackay M., Mosley I.* Acute childhood arterial ischemic and hemorrhagic stroke in the emergency department. *Ann. Emerg. Med.* 2011; 58 (2): 156–163.
2. *Петрухин А.С., Бобылова М.Ю., Михайлова С.В.* Этиология инсульта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2015; 115 (3): 64–74.
3. *Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В.* Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь: Типография БЛАНКОМ; 2007. 234.
4. *Костик И.А.* Неврологические проявления дисплазии соединительной ткани у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2009. 22.
5. *Пузырев В.П., Фрейдин М.Б.* Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека. *Acta naturae.* 2009; 3: 57–63.
6. *Арсентьев В.Г.* Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганного нарушения у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2012. 44.
7. *Кесова М.А.* Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2012. 43.
8. *Сичинава И.В., Шишов А.Я., Белоусова Н.А.* Особенности проявлений гастроудоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани. *Педиатрия.* 2012; 91 (4): 6–10.

9. *Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Арсентьев В.Г.* Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11 (2): 239–263.
10. *Robertson W.C., Given C.A.* Spontaneous intracranial arterial dissection in the young: diagnosis by CT angiography. BMC Neurol. 2006; 6 (16): 1–5.
11. *Шилова М.А.* Патология аорты у лиц с дисплазией соединительной ткани в аспекте внезапной смерти. Кубанский научный медицинский вестник. 2009; 6 (111): 79–82.
12. *Никитин Ю.М., Белова Л.А., Машин В.В., Белов В.Г., Ниязова Р.М., Винокуров Л.Н., Бердичевский М.Я.* Сердечная гемодинамика и состояние кровотока на различных структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга при гипертонической энцефалопатии. Клиническая физиология кровообращения. 2011; 4: 42–48.
13. *Стулин И.Д., Дебиров М.Д., Хорева Е.Т., Солонский Д.С., Кащеев А.В., Паневин А.И., Кажлаев Д.О., Селезнев Ф.А.* Энцефалопатия пробуждения – синдром преходящей венозной дисгемии у флеботомов. Клиническая физиология кровообращения. Материалы конференции «Нейросонология и церебральная гемодинамика». М.; 2009: 33–36.
14. *Белова Л.А., Машин В.В., Моисеев М.Ю., Прошин А.Н.* Сравнительное клиничко-нейровизуализационное исследование венозных и артериальных инсультов. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 9 (4): 16–21.
15. *Аббакумова Л.Н.* Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей. СПб.: СПбГПМА; 2006. 43.
16. *Белова Л.А., Машин В.В.* Венозная дисциркуляция при хронических формах цереброваскулярной патологии. Ульяновск: УлГУ; 2015. 132.
17. *Моисеев М.Ю., Белова Л.А., Машин В.В., Прошин А.Н., Белова Н.В., Золотухина Н.Е., Котова Е.Ю., Казымова И.Х., Ахметова Р.Ф., Урдина А.В.* Магнитно-резонансная томография в диагностике конституциональной венозной недостаточности у пациентов с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 2: 8–18.
18. *Белова Л.А., Машин В.В., Моисеев М.Ю., Белов Д.В.* Нарушение мозгового венозного кровотока у больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27 (4): 29–34.
19. *Стулин И.Д., Селезнев Ф.А., Дебиров М.Д., Труханов С.А., Сазонова А.Г., Лысейко Н.В., Лочан Н.В., Мацкеплишвили М.Т., Добровольская Л.Е.* Хроническая экстра-интракраниальная венозная недостаточность. Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта: материалы конгресса. М.; 2017: 375–360.

Поступила в редакцию 06.03.2021; принята 25.11.2021.

#### Авторский коллектив

**Прошин Артем Николаевич** – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: artvocal@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-2322>.

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

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

**Белов Дмитрий Вячеславович** – студент, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: workdimaul@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

**Образец цитирования**

Прошин А.Н., Машин В.В., Белова Л.А., Белов Д.В. Симптомы нарушения церебральной венозной гемодинамики у подростков с соединительнотканной дисплазией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 6–17. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-6-17.

**SYMPTOMS OF IMPAIRED CEREBRAL VENOUS HEMODYNAMICS  
IN ADOLESCENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA**

**A.N. Proshin, V.V. Mashin, L.A. Belova, D.V. Belov**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*The aim of the paper was to study clinical manifestations of cerebral venous insufficiency in adolescents with connective tissue dysplasia (CTD).*

*Materials and Methods. The authors examined 156 adolescents. The main group consisted of 82 adolescents with CTD symptoms. The comparison group included 74 adolescents without CTD manifestations. Connective tissue dysplasia was assessed according to L.N. Abakumova scoring system (2006). Patient intake and examination revealed clinical signs of cerebral venous insufficiency.*

*Results. The following complaints were peculiar for the patients of the main group: headache, which intensity increased when working in an inclined position, during or after a nocturnal sleep, with coughing and on straining, and decreased in the afternoon and after moderate physical activity; vertigo, which worsened in case of postural change, head rotation and bending; puffiness/pasty face and eyelids in the morning, "high pillow" symptom, "tight collar" symptom, sandy-gritty sensation in the morning; nightmares, frequent night awakenings because of the headaches; nasal stuffiness without ARD symptoms. The patients of the main group also demonstrated symptoms of cerebral venous insufficiency: facial puffiness, eyelid swelling; sclera injection; venous network on the anterior chest / neck; lip or nasolabial triangle cyanosis, hypoesthesia of the 1<sup>st</sup> or 2<sup>nd</sup> branch of the trigeminal nerve.*

*Conclusion. Clinical symptoms of cerebral venous insufficiency are more prominent in adolescents with CTD than in the comparison group. This fact indicates the need for early detection of venous hemodynamic disorders, subsequent dynamic monitoring and preventive measures to avoid the early development of cerebrovascular diseases in adolescents.*

**Key words:** cerebral venous insufficiency, connective tissue dysplasia, adolescents.

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

**References**

1. Yock-Corrales A., Mackay M., Mosley I. Acute childhood arterial ischemic and hemorrhagic stroke in the emergency department. *Ann. Emerg. Med.* 2011; 58 (2): 156–163.
2. Petrukhin A.S., Bobylova M.Yu., Mikhaylova S.V. Etiologiya insul'ta u detey [Etiology of stroke in children]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2015; 115 (3): 64–74 (in Russian).
3. Yakovlev V.M., Glotov A.V., Yagoda A.V. *Immunopatologicheskie sindromy pri nasledstvennoy displazii soedinitel'noy tkani* [Immunopathological syndromes in hereditary connective tissue dysplasia]. Stavropol': Tipografiya BLANKOM; 2007. 234 (in Russian).
4. Kostik I.A. *Nevrologicheskie proyavleniya displazii soedinitel'noy tkani u detey* [Neurological manifestations of connective tissue dysplasia in children]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St. Petersburg; 2009. 22 (in Russian).
5. Puzyrev V.P., Freydin M.B. Geneticheskiy vzglyad na fenomen sochetannykh zabolovaniy cheloveka [Genetic view on the phenomenon of combined human diseases]. *Acta naturae.* 2009; 3: 57–63 (in Russian).
6. Arsent'ev V.G. *Displaziya soedinitel'noy tkani kak konstitutsional'naya osnova poliorgannykh narusheniy u detey* [Connective tissue dysplasia as a constitutional basis for multiple organ disorders in children]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. St. Petersburg; 2012. 44 (in Russian).
7. Kesova M.A. *Beremennost' i nedifferentsirovannaya displaziya soedinitel'noy tkani: patogenez, klinika, diagnostika* [Pregnancy and undifferentiated connective tissue dysplasia: Pathogenesis, clinic and diagnostics]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2012. 43 (in Russian).

8. Sichinava I.V., Shishov A.Ya., Belousova N.A. Osobennosti proyavleniy gastroduodenal'noy patologii u detey s displaziey soedinitel'noy tkani [Manifestations of gastroduodenal pathology in children with connective tissue dysplasia]. *Pediatriya*. 2012; 91 (4): 6–10 (in Russian).
9. Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Arsent'ev V.G. Poliorgannye narusheniya pri displaziyakh soedinitel'noy tkani. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya [Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia. Diagnostic algorithms. Management]. *Medit'skiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016; 11 (2): 239–263 (in Russian).
10. Robertson W.C., Given C.A. Spontaneous intracranial arterial dissection in the young: diagnosis by CT angiography. *BMC Neurol*. 2006; 6 (16): 1–5.
11. Shilova M.A. Patologiya aorty u lits s displaziey soedinitel'noy tkani v aspekte vnezapnoy smerti [Aorta pathology in persons with connective tissue dysplasia at sudden death]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2009; 6 (111): 79–82 (in Russian).
12. Nikitin Yu.M., Belova L.A., Mashin V.V., Belov V.G., Niyazova R.M., Vinokurov L.N., Berdichevskiy M.Ya. Serdechnaya gemodinamika i sostoyanie krovotoka na razlichnykh strukturno-funktsional'nykh urovnyakh sosudistoy sistemy golovnoy mozga pri gipertonicheskoy entsefalopatii [Cardiac hemodynamics and blood flow at various structural and functional levels of the cerebral vascular system in hypertensive encephalopathy]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2011; 4: 42–48 (in Russian).
13. Stulin I.D., Debirov M.D., Khoreva E.T., Solonskiy D.S., Kashcheev A.V., Panevin A.I., Kazhlaev D.O., Seleznev F.A. Entsefalopatiya probuzhdeniya – sindrom prekhodyashchey venoznoy disgemii u flebopatov [Awakening encephalopathy as a syndrome of transient venous dysgemia in phlebopaths]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya. Materialy konferentsii «Neurosonologiya i tserebral'naya gemodinamika»* [Clinical physiology of blood circulation. Conference proceedings: “Neurosonology and cerebral hemodynamics”]. Moscow; 2009: 33–36 (in Russian).
14. Belova L.A., Mashin V.V., Moiseev M.Yu., Proshin A.N. Sravnitel'noe kliniko-neirovizualizatsionnoe issledovanie venoznykh i arterial'nykh insul'tov [Comparative clinical neuroimaging study of venous and arterial strokes]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2015; 9 (4): 16–21 (in Russian).
15. Abbakumova L.N. *Klinicheskie formy displazii soedinitel'noy tkani u detey* [Clinical forms of connective tissue dysplasia in children]. St. Petersburg: SPbGPMA; 2006. 43 (in Russian).
16. Belova L.A., Mashin V.V. *Venoznaya distsirkulyatsiya pri khronicheskikh formakh tserebrovaskulyarnoy patologii* [Venous discirculation in chronic cerebrovascular pathology]. Ulyanovsk: UIGU; 2015. 132 (in Russian).
17. Moiseev M.Yu., Belova L.A., Mashin V.V., Proshin A.N., Belova N.V., Zolotukhina N.E., Kotova E.Yu., Kazymova I.Kh., Akhmetova R.F., Urdina A.V. Magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike konstitutsional'noy venoznoy nedostatochnosti u patsientov s gipertonicheskoy distsirkulyatornoy entsefalopatiey [Magnetic resonance imaging in constitutional venous insufficiency diagnostics in patients with hypertensive discirculatory encephalopathy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2017; 2: 8–18 (in Russian).
18. Belova L.A., Mashin V.V., Moiseev M.Yu., Belov D.V. Narushenie mozgovogo venoznogo krovotoka u bol'nykh s gipertonicheskoy distsirkulyatornoy entsefalopatiey [Cerebral venous blood flow disturbance in patients with hypertensive discirculatory encephalopathy]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018; 27 (4): 29–34 (in Russian).
19. Stulin I.D., Seleznev F.A., Dibirov M.D., Trukhanov S.A., Sazonova A.G., Lyseyko N.V., Lochan N.V., Matskeplishvili M.T., Dobrovolskaya L.E. Khronicheskaya ekstra-intrakranial'naya venoznaya nedostatochnost' [Chronic extra-intracranial venous insufficiency]. *Mezhdunarodnyy kongress, posvyashchenny Vsemirmomu dnyu insul'ta: materialy kongressa* [International congress dedicated to World Stroke Day: Proceedings]. Moscow; 2017: 375–360.

Received 06 March 2021; accepted 25 November 2021.

#### Information about the authors

**Proshin Artem Nikolaevich**, Teaching Assistant, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: artvocal@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-2322>.

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

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

**Belov Dmitriy Vyacheslavovich**, Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: workdimaul@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

#### **For citation**

Proshin A.N., Mashin V.V., Belova L.A., Belov D.V. Simptomy narusheniya tserebral'noy venoznoy gemodinamiki u podrostkov s soedinitel'notkannoy displaziey [Symptoms of impaired cerebral venous hemodynamics in adolescents with connective tissue dysplasia]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 1: 6–17. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-6-17 (in Russian).

УДК 616.379-008.64

DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-18-28

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВЕНЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРУЕМЫХ ПО ПОВОДУ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Г.Н. Милюкова<sup>1</sup>, А.Б. Песков<sup>2</sup>, Н.А. Манина<sup>1</sup>, М.П. Хохлов<sup>2</sup>,  
Е.Е. Юдина<sup>2</sup>, Т.С. Голубцова<sup>2</sup>, И.Р. Керова<sup>2</sup>, С.А. Прибылова<sup>2</sup>,  
Р.А. Мамедова<sup>2</sup>, А.М. Исмаилова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*Сахарный диабет 2-го типа сегодня – это социально значимое заболевание с высокими темпами роста количества пациентов и риском развития микро- и макрососудистых осложнений. На современном этапе развития диабетологии уровень гликированного гемоглобина является важнейшим инструментом диагностики сахарного диабета 2-го типа, и эффективность терапии оценивается по достижению целевых значений данного лабораторного показателя.*

*Цель исследования – изучить взаимосвязь уровня гликированного гемоглобина у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, госпитализированных в специализированное эндокринологическое отделение, с рядом клинико-эпидемиологических характеристик, являющихся обязательными для описания статуса пациента.*

*Материалы и методы. В ходе ретроспективного анализа методом сплошной выборки историй болезни пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, госпитализированных в эндокринологическое отделение Ульяновской областной клинической больницы в 2020 г., получены данные о взаимосвязи компонентов диагноза и величины гликированного гемоглобина. Статистическая обработка полученного массива данных выполнялась с использованием системы Statistica 13 (StatSoft). Уровень гликированного гемоглобина оценивался однократно на момент начала госпитализации методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе Bio Rad.*

*Результаты. При проведении многофакторного регрессионного анализа установлены близкие к линейным отрицательные связи в парах «гликированный гемоглобин – продолжительность анамнеза сахарного диабета 2-го типа» и «гликированный гемоглобин – число сопутствующих диагнозов, не связанных с сахарным диабетом 2-го типа». Эти закономерности, возможно, объясняются тем, что более продолжительный стаж заболевания и более широкий спектр коморбидной патологии увеличивают приверженность пациента к лечению и следованию рекомендациям лечащего врача.*

*Выводы. Данная работа позволяет уточнить механизмы воздействия на комплаенс пациента в отношении терапии сахарного диабета 2-го типа.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гликированный гемоглобин, коморбидные состояния, факторы, влияющие на уровень гликированного гемоглобина.

**Введение.** Сахарный диабет 2-го типа (СД2) многие десятилетия остается одним из наиболее социально значимых неинфекционных заболеваний. По данным регистра больных СД2, в Российской Федерации этим заболеванием страдает около 4,2 млн чел. [1]. При этом, согласно результатам эпидемиологического исследования NATION, СД2 диагностируется лишь в 54 % случаев [2]. Неблагоприятный прогноз СД2 определяется развитием макро- и микрососудистых осложнений [3, 4], тем более выраженных, чем хуже контроль заболевания [5, 6]. Это обуславливает необхо-

димость пожизненного динамического наблюдения за пациентами и своевременных изменений базисной терапии.

Согласно рекомендациям ВОЗ наиболее эффективным лабораторным показателем, определяющим как диагностические, так и прогностические характеристики заболевания, а также тактику лечения, считается гликированный гемоглобин (HbA1c) [7–9]. Мониторинг показателя способствует оценке адекватности приводимого лечения, профилактике и замедлению прогрессирования осложнений [7, 10].

Значимость показателя настолько высока, что он является, по сути, основой современной клинической классификации СД2 [7, 8, 11, 12]. Вместе с тем уровень взаимосвязи HbA1c со значимыми клиническими характеристиками заболевания является переменным и зависит от доступности специализированной помощи, применяемых в лечении медикаментов, уровня образования и комплаентности пациентов и ряда других медико-социальных параметров [5, 8, 13, 14]. Поэтому целесообразным представляется проведение «локальных», привязанных к конкретным сложившимся условиям, исследований таких взаимосвязей в отдельных специализированных медицинских учреждениях. В настоящей работе мы провели анализ взаимодействия HbA1c и ряда общепотребимых клинических показателей, являющихся эпидемиологическими характеристиками и/или элементами современной формулировки диагноза СД2 в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России по диагностике и лечению СД2 у взрос-

лых (2019 г.) [7]. С нашей точки зрения, тиражирование подобных работ в других лечебно-профилактических учреждениях создаст возможность их метаанализа и улучшит возможности практического применения показателя.

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь уровня гликированного гемоглобина у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, госпитализированных в специализированное эндокринологическое отделение, с рядом клинико-эпидемиологических характеристик, являющихся обязательными для описания статуса пациента.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 556 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом СД2 в эндокринологическом отделении ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница в 2020 г. Среди пациентов, включенных в анализ, преобладали женщины – 69,8 % (рис. 1).

Средний возраст пациентов составил  $61,5 \pm 10,8$  года:  $62,2 \pm 10,9$  года у женщин и  $60,0 \pm 10,4$  года у мужчин (рис. 2).

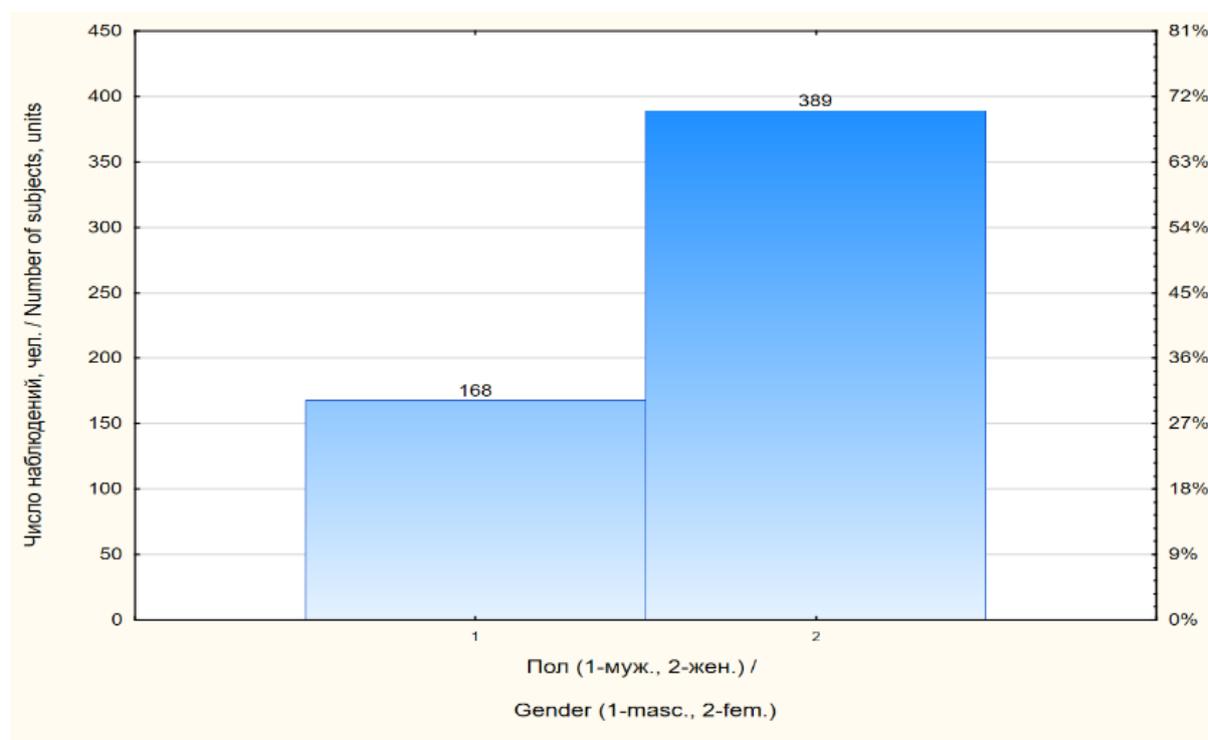
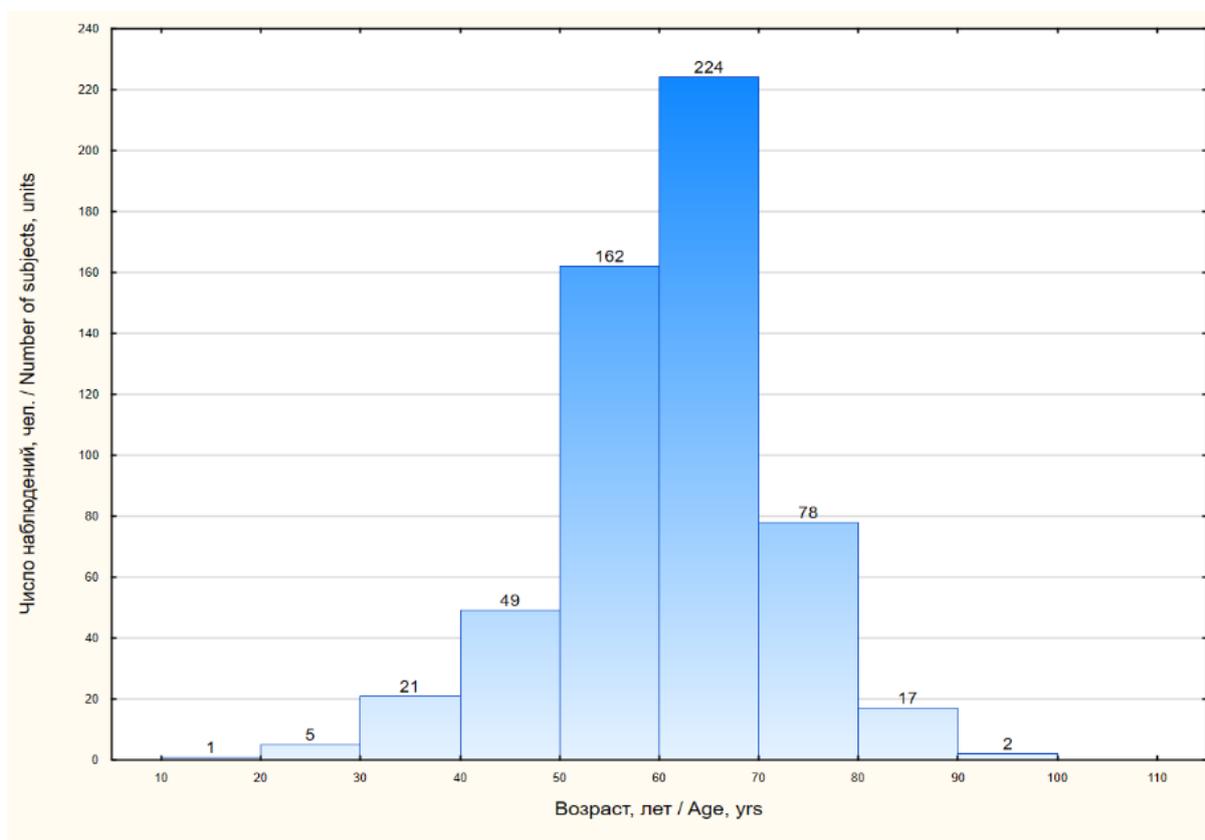


Рис. 1. Распределение контингента пациентов по полу

Fig. 1. Distribution of patients by gender



**Рис. 2.** Распределение контингента пациентов по возрасту

**Fig. 2.** Distribution of patients by age

Преобладали пациенты 2 возрастных групп: от 50 до 60 лет – 162 чел. (29 %) и от 60 до 70 лет – 224 чел. (40,3 %).

Длительность заболевания составила в среднем  $10,6 \pm 8,6$  года:  $9,1 \pm 7,9$  года у мужчин и  $11,2 \pm 8,8$  года у женщин. При этом больные с меньшей продолжительностью анамнеза подлежали госпитализации значительно чаще, чем с большей (рис. 3), что может свидетельствовать о значимости приобретаемого со временем опыта контроля СД2 пациентами. Основными причинами госпитализации были декомпенсация заболевания и необходимость коррекции его макро- и микрососудистых осложнений.

Уровень гликированного гемоглобина определяли однократно (при поступлении пациента в отделение) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием анализатора Bio Rad.

Пациентов включали в анализ ретроспективно, применяли метод сплошной выборки. В качестве первичной документации исполь-

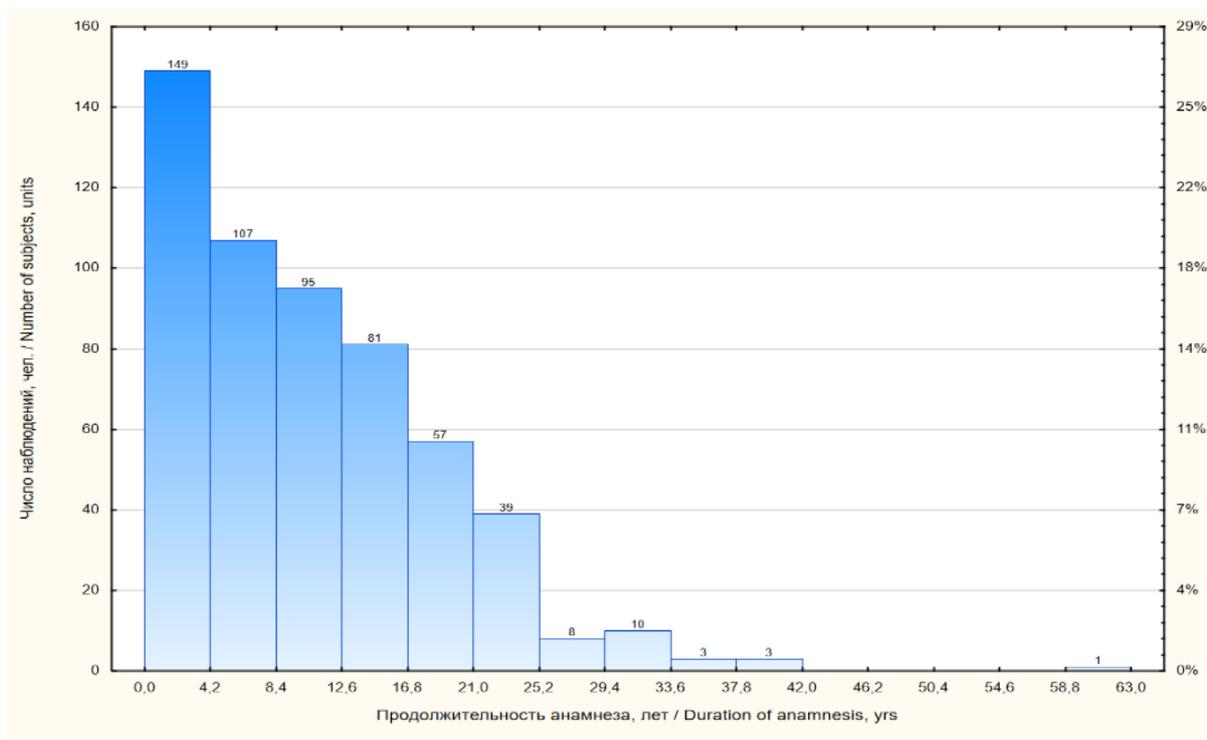
зовали выписные эпикризы, из которых в базу данных вносили социально-демографические показатели и информацию, содержащуюся в окончательном диагнозе: величину гликированного гемоглобина, возраст, пол, продолжительность анамнеза, число осложнений, число сопутствующих диагнозов.

Статистическую обработку осуществляли средствами системы Statistica 13 (StatSoft). Использовали описательные статистики, многофакторный регрессионный анализ, корреляционный анализ по Pearson, линейное моделирование. Данные в тексте представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят как  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Лишь у 11 пациентов (2,0 %) уровень HbA1c оказался в пределах нормы (рис. 4). У 93,2 % госпитализированных значения показателя находились в интервале 6–14 % с максимумом в интервале 8–10 % (35 % обследованных). Не менее чем у

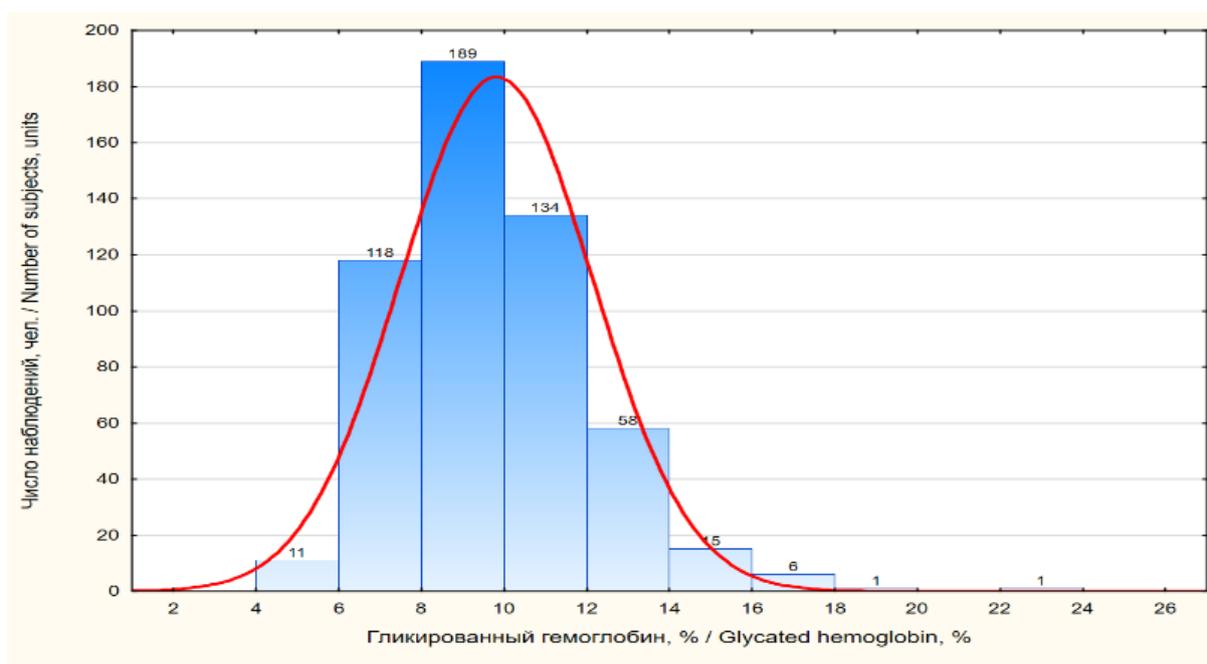
76 % пациентов значения показателя превышали целевые, а 14,8 % больных требовалась неотложная сахароснижающая терапия. Дан-

ные величины вполне соответствуют вышеуказанным причинам госпитализации пациентов.



**Рис. 3.** Продолжительность анамнеза СД2 у обследованного контингента

**Fig. 3.** Duration of type 2 diabetes mellitus in patient sample



**Рис. 4.** Распределение значений гликированного гемоглобина у контингента обследованных

**Fig. 4.** Duration of glycated hemoglobin values in patient sample

Путем применения многофакторного регрессионного анализа (табл. 1) установлено, что возраст и пол не оказали существенного

влияния на уровень HbA1c. При этом продолжительность анамнеза находилась в достоверной слабой отрицательной связи с показателем.

Таблица 1  
Table 1

**Результаты многофакторного регрессионного анализа  
(предикторы – возраст, пол, продолжительность анамнеза;  
зависимая переменная – гликированный гемоглобин)**

**Results of multivariant regression analysis  
(predictors – age, gender, past medical history; dependent variable – glycated hemoglobin)**

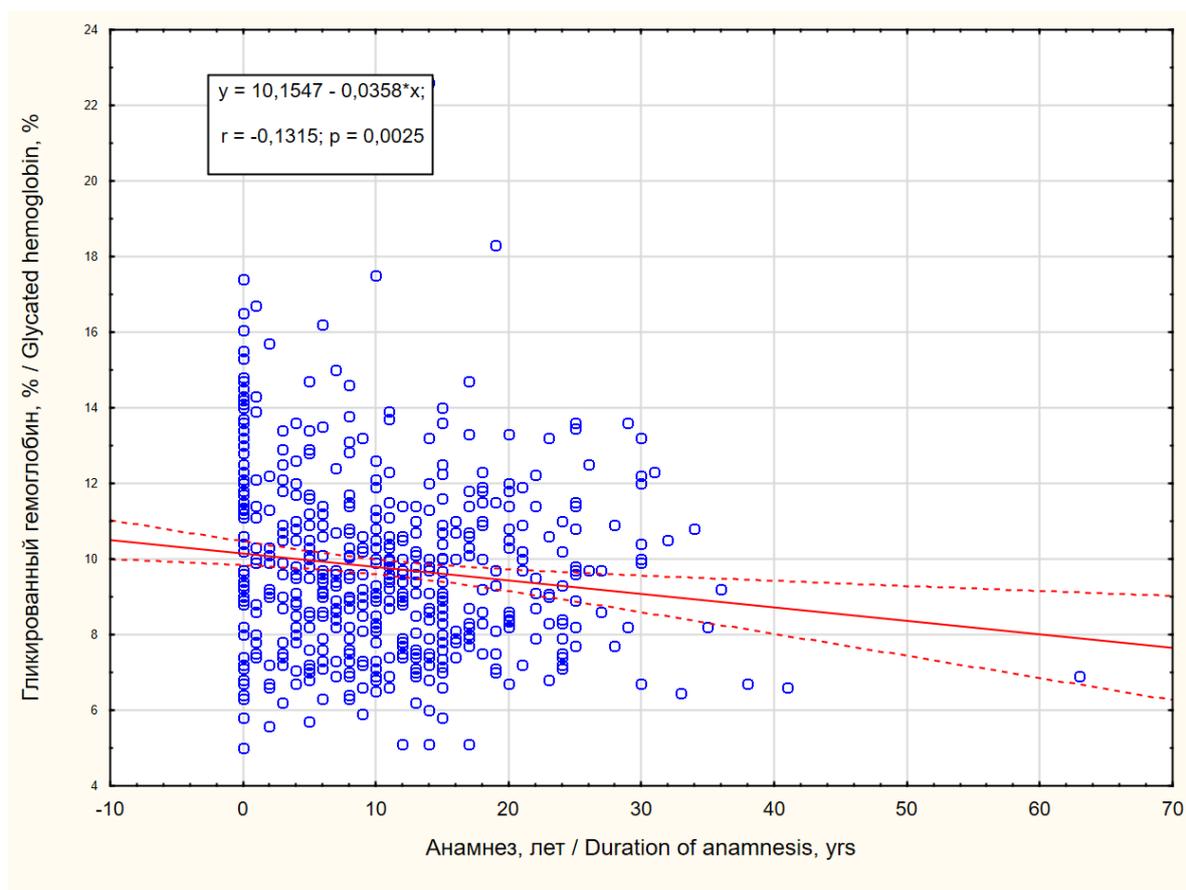
N=474	<i>R=0,152, R2=0,023, скорректи. R2=0,014, F(4,46)=2,79, p&lt;0,025, станд. ошибка оценки: 2,30</i> <i>R=0.152, R2=0.023, adjusted R2=0.014, F(4.46)=2.79, p&lt;0.025, standard error of estimate: 2.30</i>					
	БЕТА Standardized Regression Coefficient (SRC)	Ст. ош. БЕТА SRC Standard error	В Angle Coefficient (AC)	Ст. ош. В AC Standard error	t(469)	p
Св. член Intercept term			9,643	0,717	13,43	0,000
Возраст, лет Age, years	-0,007	0,052	-0,001640	0,011591	-0,14	0,887
Пол Gender	0,015	0,046	0,077	0,233	0,33	0,738
Анамнез, лет Past medical history, years	-0,158	0,049	-0,043	0,013	-3,18	0,001

Для визуализации установленной зависимости нами построена диаграмма рассеяния для пары «продолжительность анамнеза – гликированный гемоглобин» с расчетом линейного уравнения зависимости и определением корреляции по Pearson (рис. 5).

Таким образом, у включенного в анализ контингента пациентов продолжительность заболевания оказала позитивное влияние на его контролируемость. Уточнение механизмов этого феномена выходит за рамки данной публикации. Возможной, но требующей дополнительного изучения причиной явления представляется повышение комплаентности и уровня знаний о контроле заболевания у пациентов с течением времени. В случае подтверждения этой гипотезы перспективной пред-

ставляется возможность использования эффекта как независимого параметра для оценки результативности образовательной работы с пациентами: чем больше величина коэффициента  $k$  в линейном уравнении вида  $y=b-kx$  (рис. 5), тем лучшие результаты дает такая работа. Для уменьшения дисперсии распределения, вероятно, придется отойти от совокупной выборки и рассматривать ее в более гомогенных группах (выделенных по целевому гемоглобину, возрасту и др.).

В табл. 2 представлены результаты многофакторного регрессионного анализа, выполненного для поиска взаимосвязи уровня гликированного гемоглобина с числом осложнений заболевания и с числом сопутствующих диагнозов (не связанных с СД2).



**Рис. 5.** Диаграмма рассеяния для пары «продолжительность анамнеза – гликированный гемоглобин»

**Fig. 5.** Scatter graph for the pair “duration of anamnesis – glycated hemoglobin”

Таблица 2

Table 2

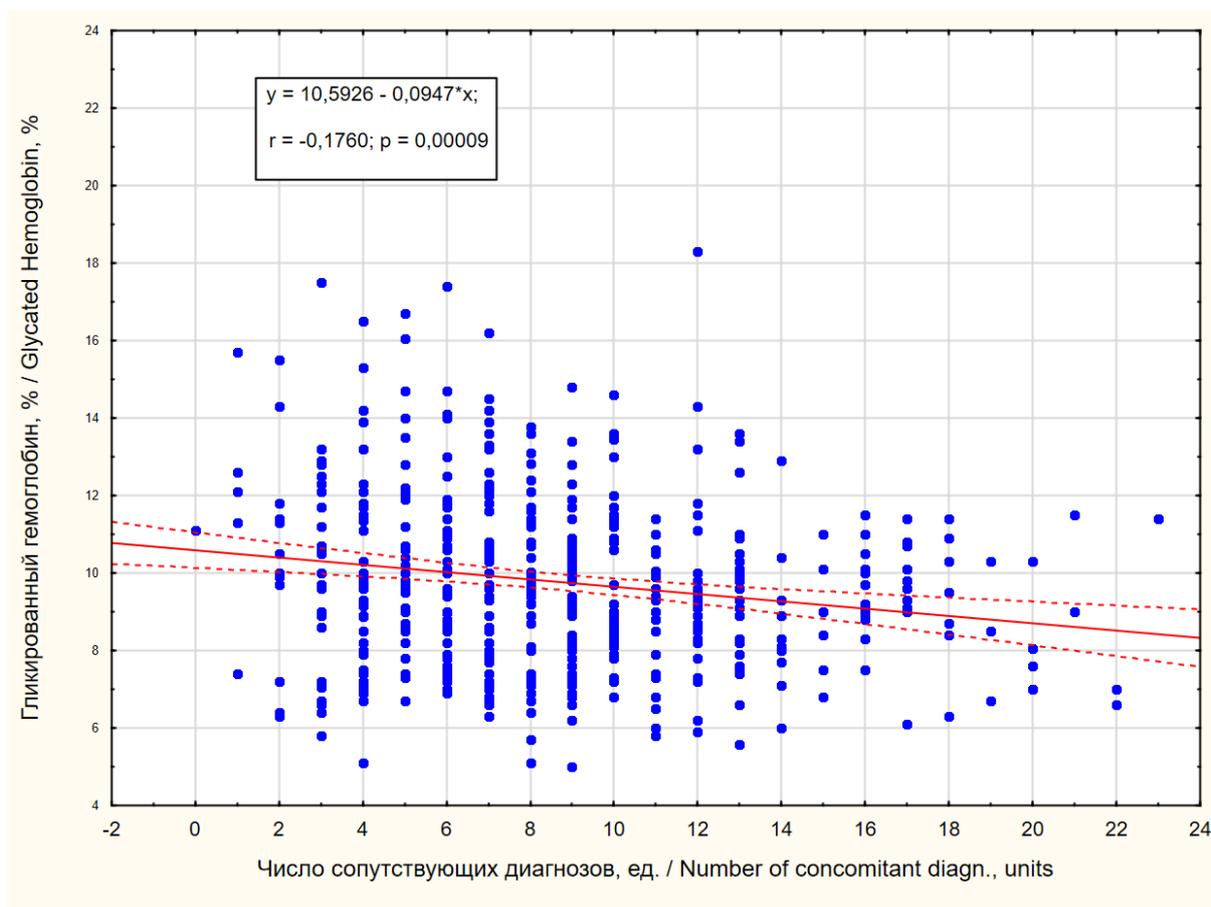
**Результаты многофакторного регрессионного анализа**  
(предикторы – наличие осложнений, число осложнений, число сопутствующих диагнозов;  
зависимая переменная – гликированный гемоглобин)

**Results of multivariate regression analysis**  
(predictors – complications, number of complications, number of concomitant diagnoses,  
dependent variable – glycated hemoglobin)

N=489	$R=0,199, R^2=0,039, \text{ скоррект. } R^2=0,0339,$ $F(3,48)=6,71, p<0,0001, \text{ станд. ошибка оценки: } 2,28$ $R=0,199, R^2=0,039, \text{ adjusted } R^2=0,0339,$ $F(3,48)=6,71, p<0,0001, \text{ standard error of estimate: } 2,28$					
	БЕТА SRC	Ст. ош. БЕТА SRC Standard error	В AC	Ст. ош. В AC Standard error	t(485)	p
Св. член Intercept term			10,35	0,275	37,50	0,000
Число осложнений Number of complications	0,035	0,047	0,052	0,069	0,75	0,452
Число сопутствующих диагнозов Number of concomitant diagnoses	-0,165	0,047	-0,089	0,025	-3,51	0,0004

Связи показателя с числом осложнений установить не удалось. Связь с числом сопутствующих диагнозов оказалась достоверной и аналогичной вышеописанной для продолжительности анамнеза. На представленной на

рис. 6 диаграмме рассеяния демонстрируется обратная слабая корреляция параметров ( $r=-0,176$ ,  $p<0,001$ ), описываемая линейным уравнением  $y=10,5-0,1x$ . Механизмы феномена нуждаются в уточнении.



**Рис. 6.** Диаграмма рассеяния для пары «число сопутствующих диагнозов – гликированный гемоглобин»

**Fig. 6.** Scatter graph for the pair “number of concomitant diagnoses – glycosated hemoglobin”

**Заключение.** Среди стандартных клинико-лабораторных характеристик, являющихся компонентами современной формулировки диагноза СД2, содержатся показатели, оказывающие влияние на величину гликированного гемоглобина.

Нами установлено, что уровень гликированного гемоглобина имеет близкую к линейной обратную зависимость от длительности анамнеза СД2 и от числа сопутствующих заболеваний, не являющихся осложнениями СД2.

Эти статистические феномены, безусловно, требуют дополнительной верификации на аналогичных контингентах пациентов в

других клинических учреждениях, а также проведения дополнительных работ по уточнению механизмов этих эффектов. Логичным представляется клинически положительное влияние продолжительности СД2 на снижение гликированного гемоглобина, возможно, связанное с постепенным обучением пациентов, приводящим к увеличению их комплаентности. Возможно, что аналогичное «дисциплинирующее» влияние оказывает и выявление сопутствующих «недиабетических» диагнозов.

С точки зрения современного тренда цифровизации медицины, полученные нами закономерности могут представлять потенциаль-

ный интерес в качестве косвенных показателей эффективности взаимодействия врачей и пациентов в различных медицинских учре-

ждениях, поскольку величины линейных связей при проведении таких же анализов заведомо будут различаться.

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

### Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 9. Сахарный диабет. 2019; 22 (1S). DOI: 10.14341/DM221S1.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. МИА; 2016. 576.
4. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (24): 2560–2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.
5. Ищенко О.Ю., Погребняк Т.Н. Современные проблемы оказания помощи больным с эндокринной патологией. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 11–14: 679–681. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10635> (дата обращения: 14.09.2021).
6. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J., Deedwania P., Gale E.A.M. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology. Diabetes Care. 2009; 32 (1): 187–192. DOI: 10.2337/dc08-9026.
7. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав РФ; 2019.
8. Wenjia Guo, Qi Zhou, Yanan Jia, Jiancheng Xu. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review. Med. Sci. Monit. 2019; 25: 8371–8378.
9. Oliver Schnell, J. Benjamin Crocker, Jianping Weng. Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management. J. Diabetes Sci. Technol. 2017; 11 (3): 611–617.
10. Gaede P., Oellgaard J., Carstensen B., Rossing P., Lund-Andersen H., Parving H.-H. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. Diabetologia. 2016; 59 (11): 2298–2307. DOI: 10.1007/s00125-016-4065-6.
11. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012; 55 (6): 1577–1596. DOI: 10.1007/s00125-012-2534-0.
12. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021; 44 (Suppl. 1): S15–S33. DOI: 10.2337/dc21-S002.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2011; 14 (4): 6–17. DOI: 10.14341/2072-0351-5810.
14. Cas Weykamp. HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. Ann. Lab. Med. 2013; 33: 393–400.

Поступила в редакцию 24.11.2021; принята 28.01.2022.

### Авторский коллектив

**Милюкова Галина Николаевна** – главный внештатный эндокринолог Ульяновской области, заведующая эндокринологическим отделением, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. III Интернационала, 7; e-mail: gmilukova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7816-3641>.

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

**Манина Наталья Александровна** – кандидат медицинских наук, главный врач, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. III Интернационала, 7; e-mail: [nrykalina@mail.ru](mailto:nrykalina@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-3881>.

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

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

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

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

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

**Мамедова Роксана Арифовна** – клинический ординатор кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [roksana.alyieva.91@mail.ru](mailto:roksana.alyieva.91@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4920-6793>.

**Исмаилова Алиса Маратовна** – клинический ординатор кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [1994lisik@gmail.com](mailto:1994lisik@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1672-3812>.

#### Образец цитирования

*Милюкова Г.Н., Песков А.Б., Манина Н.А., Хохлов М.П., Юдина Е.Е., Голубцова Т.С., Керова И.Р., Прибылова С.А., Мамедова Р.А., Исмаилова А.М.* Факторы, влияющие на уровень гликированного гемоглобина больных, госпитализируемых по поводу сахарного диабета 2 типа. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 18–28. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-18-28.

## FACTORS AFFECTING THE LEVEL OF GLYCATED HEMOGLOBIN IN HOSPITALIZED TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

**G.N. Milyukova<sup>1</sup>, A.B. Peskov<sup>2</sup>, N.A. Manina<sup>1</sup>, M.P. Khokhlov<sup>2</sup>, E.E. Yudina<sup>2</sup>, T.S. Golubtsova<sup>2</sup>, I.R. Kerova<sup>2</sup>, S.A. Pribylova<sup>2</sup>, R.A. Mamedova<sup>2</sup>, A.M. Ismailova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

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

*Today type 2 diabetes mellitus is a socially significant disease with a high growth rate in the number of patients and the risk micro- and macrovascular complications. Modern diabetology considers the level of glycosylated hemoglobin to be the most important tool for diagnosing type 2 diabetes mellitus. The efficacy of therapy is assessed by the target values of this very indicator.*

The aim of the study was to analyze the correlation between the level of glycated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus patients, hospitalized to a specialized endocrinology department, and a number of clinical and epidemiological characteristics that are mandatory for describing the patient's status.

**Materials and Methods.** The authors conducted a retrospective analysis of case histories of type 2 diabetes mellitus patients hospitalized to the endocrinology department of Ulyanovsk Regional Clinical Hospital in 2020. Continuous sampling method was used. Results on the correlation between the diagnosis and the glycated hemoglobin value were obtained. Statistica 13 (StatSoft) was used for data processing. The level of glycated hemoglobin was assessed once, when the patient was hospitalized, by high performance liquid chromatography on a Bio Rad analyzer.

**Results.** When conducting multivariate regression analysis, negative correlations close to linear were found in the pairs "glycated hemoglobin - duration of type 2 diabetes mellitus anamnesis" and "glycated hemoglobin - number of concomitant diagnoses not associated with type 2 diabetes mellitus". Such patterns may be explained by the fact that a longer duration of the disease and a wider range of comorbid pathologies increase patients' adherence to treatment and physician's recommendations.

**Conclusion.** The work conducted allows us to clarify the mechanisms of influence on the patient's compliance in type 2 diabetes mellitus treatment.

**Key words:** diabetes mellitus, glycated hemoglobin, comorbid conditions, factors affecting the level of glycated hemoglobin.

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

## References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom [Algorithms of specialized medical care for diabetes mellitus patients]. Vyp. 9. *Sakharnyy diabet.* 2019; 22 (1S). DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION) [Prevalence of type 2 diabetes in adult population of Russia (NATION study)]. *Sakharnyy diabet.* 2016; 19 (2): 104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17 (in Russian).
3. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Sakharnyy diabet tipa 2: ot teorii k praktike* [Type 2 diabetes mellitus: From theory to practice]. MIA; 2016. 576 (in Russian).
4. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (24): 2560–2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.
5. Ishchenko O.Yu., Pogrebnyak T.N. Sovremennyye problemy okazaniya pomoshchi bol'nym s endokrinnoy patologiyey [Current problems of treating patients with endocrine pathologies]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2016; 11–14: 679–681. Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10635> (accessed: 14.09.2021) (in Russian).
6. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J., Deedwania P., Gale E.A.M. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology. *Diabetes Care.* 2009; 32 (1): 187–192. DOI: 10.2337/dc08-9026.
7. *Sakharnyy diabet 2 tipa u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii* [Type 2 diabetes mellitus in adults. Clinical guidelines]. Minzdrav RF; 2019 (in Russian).
8. Wenjia Guo, Qi Zhou, Yanan Jia, Jiancheng Xu. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 8371–8378.
9. Oliver Schnell, J. Benjamin Crocker, Jianping Weng. Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2017; 11 (3): 611–617.
10. Gaede P., Oellgaard J., Carstensen B., Rossing P., Lund-Andersen H., Parving H.-H. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016; 59 (11): 2298–2307. DOI: 10.1007/s00125-016-4065-6.
11. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2012; 55 (6): 1577–1596. DOI: 10.1007/s00125-012-2534-0.

12. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021; 44 (Suppl. 1): S15–S33. DOI: 10.2337/dc21-S002.
13. Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Galstyan G.R., Mayorov A.Yu. Konsensus soveta ekspertov Rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov po initsiatsii i intensivatsii sakharnoznizhayushchey terapii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Consensus of the Council of Experts of the Russian Association of Endocrinologists on the initiation and intensification of hypoglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus patients]. *Sakharnyy diabet*. 2011; 14 (4): 6–17. DOI: 10.14341/2072-0351-5810 (in Russian).
14. Cas Weykamp. HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. *Ann. Lab. Med.* 2013; 33: 393–400.

Received 24 November 2021; accepted 28 January 2022.

### Information about the authors

**Milyukova Galina Nikolaevna**, Chief Visiting Endocrinologist of the Ulyanovsk Region, Head of the Endocrinology Department, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432017, Russia, Ulyanovsk, III Internatsionala St., 7; e-mail: gmilukova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7816-3641>.

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

**Manina Natal'ya Aleksandrovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Chief Physician, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432017, Russia, Ulyanovsk, III Internatsionala St., 7; e-mail: nrykalina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-3881>.

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

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

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

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

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

**Mamedova Roksana Arifovna**, Clinical Resident, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: roksana.alyieva.91@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4920-6793>.

**Ismailova Alisa Maratovna**, Clinical Resident, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: 1994lisik@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1672-3812>.

### For citation

Milyukova G.N., Peskov A.B., Manina N.A., Khokhlov M.P., Yudina E.E., Golubtsova T.S., Kerova I.R., Pribylova S.A., Mamedova R.A., Ismailova A.M. Faktory, vliyayushchie na uroven' glikirovannogo gemo-globina bol'nykh, gospitaliziruemykh po povodu sakharnogo diabeta 2 tipa [Factors affecting the level of glycated hemoglobin in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 1: 18–28. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-18-28 (in Russian).

УДК 616.24-002.5-008:616.155.2  
DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-29-38

## АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ВЫРАЖЕННЫМ СИНДРОМОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Д.В. Колчин<sup>1</sup>, Ю.А. Дегтярева<sup>1</sup>, Л.Н. Савоненкова<sup>1</sup>,  
В.И. Рузов<sup>1</sup>, Б.М. Асанов<sup>1</sup>, О.Ю. Прохоров<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;  
<sup>2</sup> ГКУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер им. С.Д. Грязнова»,  
г. Ульяновск, Россия

*В синдроме системного воспалительного ответа особая роль принадлежит тромбоцитам, приобретающим способность активизироваться и агрегировать. В литературе отсутствуют прямые доказательства связи агрегационной активности тромбоцитов со степенью выраженности синдрома системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких.*

*Цель: изучить агрегацию тромбоцитов у больных туберкулезом легких с синдромом выраженного системного воспалительного ответа.*

*Материалы и методы. Спонтанную и индуцированную 0,1, 1,0 и 5,0 мл раствора АДФ агрегацию тромбоцитов у 27 больных с выраженным и 33 – невыраженным синдромом системного воспалительного ответа определяли турбодинамическим методом Борна. Спонтанную и индуцированную 0,1 и 1,0 мл раствора АДФ оценивали в оптических единицах (о.е.), индуцированную 5,0 мл АДФ – в процентах. Результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 10. Достоверность различий средних величин определяли с помощью тестов расхождений, частоты событий – по четырехпольной таблице Макнемара – Фишера при  $p < 0,05$ .*

*Результаты. Спонтанная и индуцированная 0,1, 1,0 и 5 мл АДФ агрегация тромбоцитов в 1-й группе составила 0,85–2,65 (1,21±0,1) о.е., 0,81–3,67 (3,03±0,38) о.е., 1,06–6,25 (6,5±0,51) о.е., 5–66 (39,5±3,6) %; во второй – 0,84–1,36 (1,1±0,04) о.е., 0,77–2,49 (2,1±0,26) о.е., 0,64–5,49 (2,20±0,08) о.е., 8–66 (35,7±4,14) % соответственно. Частота спонтанной и индуцированной 0,1, 1,0 и 5 мл АДФ гипоагрегации тромбоцитов в 1-й и 2-й группах – 33,3 и 27,3 %; 14,8 и 24,2 %; 0 и 39,4 %; 14,8 и 24,2 %; гиперагрегации – 14,8 и 0 %; 11,1 и 9,1 %; 29,6 и 0 %; 0 и 0 % соответственно.*

*Выводы. Агрегационная активность тромбоцитов при туберкулезе легких определяется выраженностью синдрома системного воспалительного ответа. Выраженный синдром системного воспалительного ответа ассоциирован с повышенной спонтанной и индуцированной 1,0 мл раствора АДФ агрегацией тромбоцитов в 14,8 и 29,6 % случаев соответственно.*

**Ключевые слова:** синдром системного воспалительного ответа, агрегация тромбоцитов, туберкулез легких.

**Введение.** Россия входит в группу тридцати стран с высоким бременем туберкулеза, на долю которых приходится 80 % из всех 10 млн случаев этого заболевания, выявляемых ежегодно по всему миру [1].

Туберкулез как инфекционное заболевание проявляется синдромом системного воспалительного ответа (СВО), выраженность которого оказывает существенное влияние на эффективность лечения и исход заболевания [2–5]. Синдром СВО представляет собой универсальный патофизиологический процесс, характеризующийся генерализованной адаптационной исходно защитной реакцией орга-

низма. В этой генерализованной реакции, индуцированной провоспалительными цитокинами, кроме плазменных систем гуморальной регуляции и сосудистого эндотелия, принимают участие форменные элементы крови [6–10]. Особая роль в СВО принадлежит тромбоцитам, которые приобретают способность активизироваться и агрегировать [11–13].

В настоящее время исследования агрегационной активности тромбоцитов у больных туберкулезом носят фрагментарный и противоречивый характер. Одни авторы указывают на ее снижение [11–13], другие, напротив, на повышение [14]. Отсутствуют прямые доказа-

тельства связи агрегационной активности тромбоцитов со степенью выраженности синдрома СВО.

**Цель исследования.** Изучить агрегацию тромбоцитов у больных туберкулезом легких с выраженным синдромом системного воспалительного ответа.

**Материалы и методы.** Исследование одномоментное, метод – сплошная выборка. Материалы исследования – медицинские карты больных туберкулезом легких ( $n=60$ ), поступивших на лечение в стационар № 1 противотуберкулезного диспансера в январе-феврале 2019 г. Средний возраст больных составил 46,9 года. Диагноз туберкулеза устанавливался стандартными методами. В исследование были включены больные туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями и без них; исключены больные туберкулезом легких с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я ( $n=27$ ) с выраженным и 2-я ( $n=33$ ) с невыраженным синдромом СВО. В качестве объективных критериев выраженности синдрома СВО использовались данные гемограммы и термометрии. Синдром СВО считался выраженным при лихорадке выше  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$  и СОЭ выше  $25\text{ мм/ч}$ ; невыраженным – при лихорадке менее  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$  и СОЭ до  $25\text{ мм/ч}$ . Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Забор крови для определения агрегации тромбоцитов проводился до начала какой-либо медикаментозной терапии. Агрегация тромбоцитов (спонтанная и индуцированная

0,1, 1,0 и 5,0 мл раствора АДФ) определялась турбодинамическим методом Борна, основанным на изменении светопропускания богатой тромбоцитами плазмы, с помощью анализатора АЛАТ-2 (НПФ «Биола»). Спонтанная и индуцированная 0,1 и 1,0 мл раствора АДФ агрегация тромбоцитов оценивалась в оптических единицах (о.е.), индуцированная 5,0 мл АДФ – в процентах.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного пакета Statistica for Windows 10. Определялись минимальные и максимальные значения, 95 % доверительный интервал (ДИ), значения средних величин ( $M$ ), ошибки ( $m$ ), среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ). Достоверность различий в показателях средних величин оценивалась с помощью тестов расхождений (сравнивались  $M_1$  и  $M_2$ ,  $\sigma_1$  и  $\sigma_2$ ), в частоте событий – с помощью четырехпольной таблицы  $2 \times 2$  Макнемара – Фишера с последующим вычислением  $p$  по критерию  $\chi^2$ . Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования выявлены значительные изменения показателя агрегационной активности тромбоцитов (табл. 1). При сравнении значений спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов в 1-й и 2-й группах с нормальными было установлено, что показатели спонтанной агрегации тромбоцитов в 1-й группе колебались от пониженных до повышенных значений (0,85–2,65 о.е.), во 2-й группе – от пониженных до нормальных (0,84–1,36 о.е.) (табл. 1).

Таблица 1  
Table 1

**Колебания значений спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у больных 1-й и 2-й групп**  
**Values of spontaneous and induced platelet aggregation in Group 1 and Group 2 patients**

Агрегация тромбоцитов Platelet aggregation	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	Нормальные значения Norm
Спонтанная, о.е. Spontaneous, a.u.	0,85–2,65	0,84–1,36	1,0–1,5
Индуцированная 0,1 мл АДФ, о.е. Induced by ADP (0.1 ml), a.u.	0,81–3,67	0,77–2,49	1,0–2,0
Индуцированная 1,0 мл АДФ, о.е. Induced by ADP (1.0 ml), a.u.	1,06–6,25	0,64–5,49	1,5–5,5
Индуцированная 5,0 мл АДФ, % Induced by ADP (5.0 ml), %	5–66	8–66	25–70

Индуцированная 0,1 мл раствора АДФ агрегация тромбоцитов в обеих группах варьировала от пониженных до повышенных значений, при этом ее максимальное значение (3,67 о.е.) было зафиксировано в 1-й группе, а минимальное (0,77 о.е.) – во 2-й. Значения индуцированной 1,0 мл раствора АДФ агрегации тромбоцитов в 1-й группе колебались в пределах от нормальных до повышенных (1,06–6,25 о.е.), во 2-й группе – от пониженных до нормальных (0,64–5,49 о.е.); наиболее высокое значение отмечалось также в 1-й группе (6,25 о.е.), наиболее низкое – во 2-й (0,64 о.е.). Индуцированная 5 мл раствора АДФ агрегация тромбоцитов в обеих группах варьировала от пониженных до нормальных уровней (табл. 1).

Таким образом, анализ колебаний спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов свидетельствовал о тенденции к гипер-

агрегации тромбоцитов в 1-й группе (с выраженным синдромом СВО) и к гипоагрегации – во 2-й (с невыраженным синдромом СВО).

При сравнении средних значений спонтанной агрегации в 1-й и 2-й группах достоверных различий не установлено (1,21 и 1,1 о.е.,  $p=0,06$ ). Однако индуцированная малыми дозами АДФ (0,1 и 1,0 мл) агрегация тромбоцитов у больных 1-й группы (3,03 и 6,5 о.е.) была в 1,4 и 2,9 раза выше, чем у пациентов 2-й группы (2,1 и 2,2 о.е.),  $p=0,001$  (табл. 2). При этом значения агрегации тромбоцитов, индуцированной 5 мл АДФ, не имели достоверных различий между группами. Это можно объяснить истощением пула функционально активных клеток и, следовательно, их неспособностью реагировать на большие дозы индуктора, что соответствует данным других исследователей [11].

Таблица 2

Table 2

**Средние значения и 95 % доверительный интервал спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у больных 1-й и 2-й групп**

**Mean values and 95 % confidence interval of spontaneous and induced platelet aggregation in Group 1 and Group 2 patients**

Агрегация тромбоцитов Platelet aggregation	1-я группа Group 1		2-я группа Group 2		P
	Среднее значение Mean value	95 % ДИ 95 % CI	Среднее значение Mean value	95 % ДИ 95 % CI	
Спонтанная, о.е. Spontaneous, a.u.	1,21±0,1	1,05–1,36	1,1±0,04	1,02–1,1	0,06
Индуцированная 0,1 мл АДФ, о.е. Induced by ADP (0.1 ml), a.u.	3,03±0,38	1,11–1,63	2,1±0,26	1,04–1,28	0,001
Индуцированная 1,0 мл АДФ, о.е. Induced by ADP (1.0 ml), a.u.	6,5±0,51	2,17–3,29	2,20±0,08	1,57–2,64	0,001
Индуцированная 5,0 мл АДФ, % Induced by ADP (5.0 ml), %	39,5±3,6	34,5–45,7	35,7±4,14	28,9–44,7	0,07

**Примечание.** p – достоверность различий показателя между группами.

**Note.** p – significance of differences between the groups.

В 1-й группе в ответ на 0,1 мл раствора АДФ среднее значение агрегационной активности тромбоцитов увеличилось в 2,5 раза (с 1,21 до 3,03 о.е.), на 1,0 мл – в 5,4 раза (с 1,21 до 6,5 о.е.). Во 2-й группе показатель спонтанной агрегации при воздействии 0,1 мл раствора АДФ остался на том же уровне (1,05–1,11 о.е.),

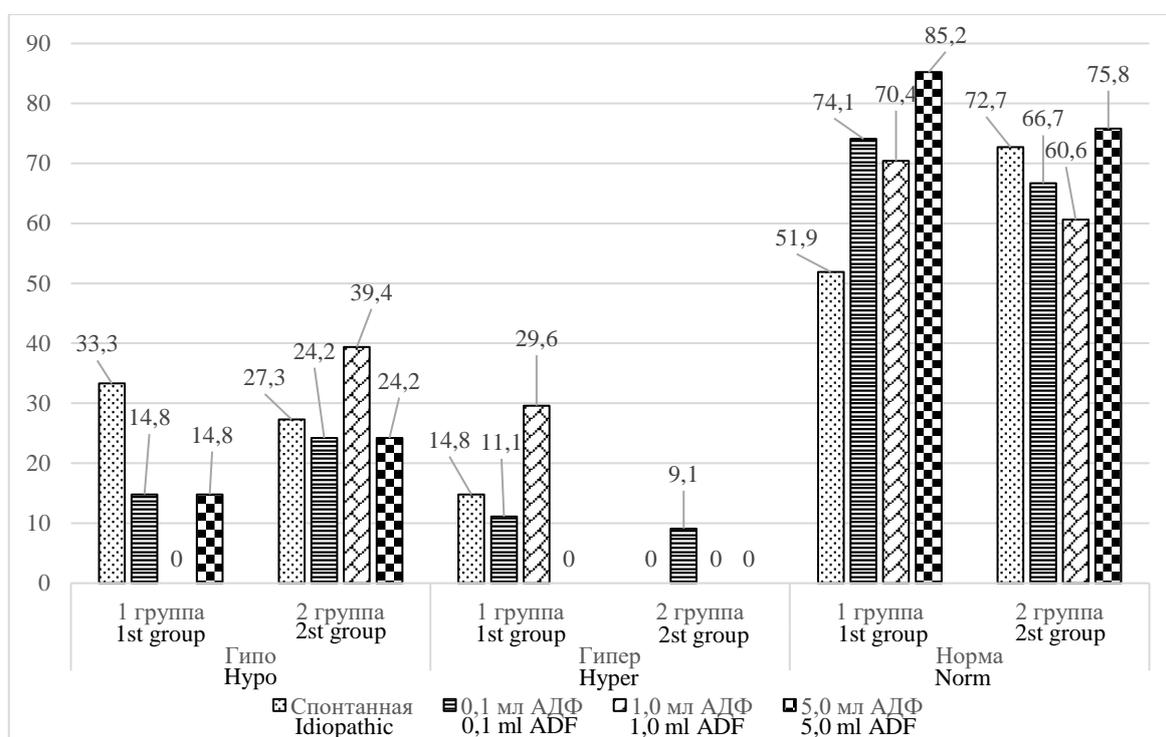
при воздействии 1,0 мл АДФ увеличился в 2,1 раза (с 1,05 до 2,17 о.е.) (табл. 2).

Таким образом, у больных с выраженным синдромом СВО средний уровень индуцированной агрегации тромбоцитов был выше и более интенсивно возрастал при воздействии малых доз индуктора, следствием чего стано-

вилось снижение ответа на сильную стимуляцию.

Поскольку среднее значение показателя дает лишь общее представление об уровне агрегации тромбоцитов, была изучена частота ее пониженных, повышенных и нормальных значений у больных 1-й и 2-й групп (рис. 1). В обеих группах нормальный показатель агрегации тромбоцитов встречался одинаково часто как при спонтанной (51,9 и 72,7 %;  $p=0,5$ ), так и при индуцированной 0,1 мл (74,1 и 66,7 %;  $p=0,95$ ), 1,0 мл (70,4 и 60,6 %;  $p=0,71$ ) и 5 мл

АДФ (85,2 и 75,8 %;  $p=0,76$ ) агрегации. Значимых различий в частоте гипоагрегации тромбоцитов: спонтанной (33,3 и 27,3 %;  $p=0,7$ ), индуцированной 0,1 мл АДФ (14,8 и 24,2 %;  $p=0,45$ ) и 5,0 мл АДФ (14,8 и 24,2 %;  $p=0,45$ ) – в 1-й и 2-й группах также не выявлено. Частота гиперагрегации тромбоцитов, индуцированной 0,1 мл АДФ (11,1 и 9,1 %;  $p=0,81$ ), в группах также не имела достоверных различий. Индуцированная 5,0 мл АДФ гиперагрегация тромбоцитов в обеих группах отсутствовала (рис. 1).



**Рис. 1.** Частота пониженной, повышенной и нормальной агрегации тромбоцитов у больных 1-й и 2-й групп

**Fig. 1.** Frequency of reduced, elevated and normal platelet aggregation in Group 1 and Group 2 patients

Статистически подтверждена и уточнена частота гипоагрегации тромбоцитов, индуцированной 1,0 мл АДФ, встретившейся только во 2-й группе (39,4 %;  $p=0,002$ ), а также гиперагрегации: спонтанной (14,8 %;  $p=0,03$ ) и индуцированной 1,0 мл АДФ (29,6 %;  $p=0,01$ ), – зарегистрированной только у больных 1-й группы (рис. 1).

Таким образом, у больных туберкулезом как с выраженным, так и невыраженным синдромом СВО преобладали нормальные показатели спонтанной и индуцированной слабыми и

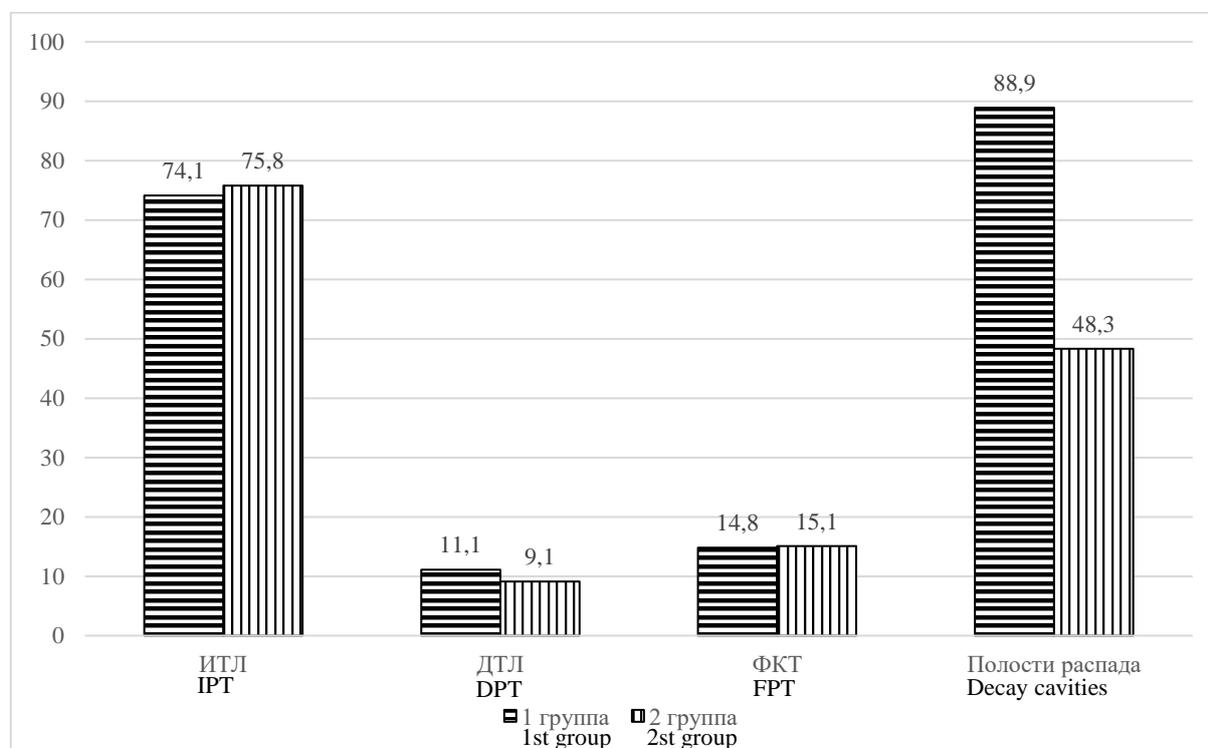
умеренными раздражителями (0,1 и 1,0 мл раствора АДФ) агрегации, частота регистрации которых составляла 50–70 %.

Наиболее значимый стимулирующий эффект оказывало воздействие 1,0 мл раствора АДФ. Эффект проявлялся повышением агрегационной активности тромбоцитов при выраженном и снижением – при невыраженном синдроме СВО. Полученные результаты совпадают с данными других авторов относительно повышения способности тромбоцитов к агрегации в ответ на умеренные (1,0 мл рас-

твора АДФ) дозы индукента [11, 12], но противоречат данным литературы о частоте повышенной спонтанной агрегационной активности тромбоцитов, наблюдавшейся почти в половине случаев у больных с патологией легких, в т.ч. с туберкулезом [14].

Общепризнано, что выраженность воспаления при туберкулезе определяется характером и распространенностью патоморфологических изменений в легочной ткани. Выраженность синдрома СВО, а следовательно, и агрегационная активность тромбоцитов могут оказаться различными в зависимости от клинических форм туберкулеза. При анализе частоты

встречаемости клинических форм туберкулеза легких и полостей распада у больных 1-й и 2-й групп (рис. 2) достоверных различий не установлено. Так, в обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ) – 74,1 и 75,8 %, реже и с одинаковой частотой встречались диссеминированный туберкулез легких (ДТЛ) – в 11,1 и 9,1 % случаев и фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) – в 14,8 и 15,1 %. Различий по клиническим формам туберкулеза у больных сравниваемых групп не установлено. Однако выявлена вдвое большая встречаемость полостей распада у пациентов 1-й группы (88,9 против 48,3 %,  $p=0,041$ ).



**Рис. 2.** Частота встречаемости клинических форм туберкулеза легких и полостей распада у больных 1-й и 2-й групп, %

**Fig. 2.** Frequency of clinical forms of pulmonary tuberculosis and destruction cavities in Group 1 and Group 2 patients, %

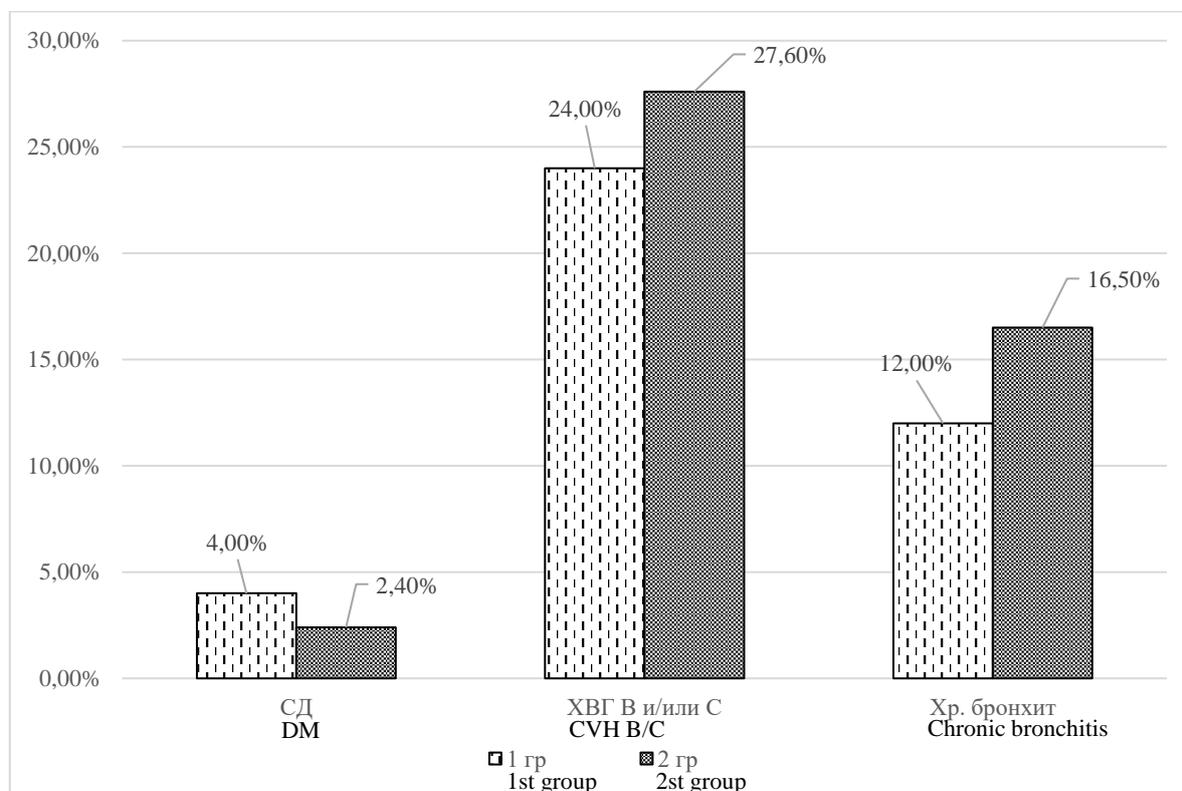
Полученные результаты коррелируют с данными О.Г. Комиссаровой, сопоставившей выраженность различных проявлений синдрома СВО с характером морфологических изменений в легочной ткани [3].

В работах ряда исследователей показано, что повышение агрегационной активности тромбоцитов наблюдается не только при ту-

беркулезе, но и при неспецифических воспалительных и опухолевых заболеваниях легких [14, 15]. При анализе частоты и структуры сопутствующих заболеваний у больных 1-й и 2-й групп (рис. 3) было выявлено, что сопутствующая патология у больных туберкулезом легких 1-й группы имела место в 40,0 % наблюдений, у больных 2-й группы – в 46,5 %

( $p=0,12$ ). В обеих группах с одинаковой частотой регистрировались хронический вирусный гепатит В и/или С (24,0 и 27,6 %), сахарный

диабет 2-го типа (4,0 и 2,4 %) и хронический необструктивный или обструктивный бронхит (12 и 16,5 %) (рис. 3).



**Рис. 3.** Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у больных 1-й и 2-й групп

**Fig. 3.** Frequency of concomitant diseases in Group 1 and Group 2 patients

Из выявленных сопутствующих заболеваний значимый вклад в развитие синдрома СВО мог внести лишь хронический бронхит, но частота его встречаемости в группах не имела достоверных различий.

#### Выводы:

1. Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с туберкулезом легких опре-

деляется выраженностью синдрома системного воспалительного ответа.

2. Выраженный синдром системного воспалительного ответа ассоциирован с повышенной спонтанной и индуцированной 1,0 мл раствора АДФ агрегацией тромбоцитов в 14,8 и 29,6 % случаев соответственно.

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

#### Литература

1. WHO. Global Tuberculosis Report. 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. 265.
2. Иванова О.Г., Батищева Т.Л., Герасимов П.Н., Бородина Е.М., Басалюк И.М., Калюжная Е.И. Нарушения адаптационных реакций организма как фактор, оказывающий влияние на течение и исход туберкулеза легких. Сибирское медицинское обозрение. 2011; 6 (72): 87–90.
3. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Лепеха Л.Н., Ерохин В.В. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и морфологических реакций в легочной ткани у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2011; 10: 44–49.

4. *Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Лепеха Л.Н.* Лекарственно-устойчивый туберкулез легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа. Москва: У Никитских ворот; 2013. 168.
5. *Стогова Н.А.* Оценка адаптационных реакций и неспецифической реактивности организма у больных экссудативным туберкулезным плевритом. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (11): 57–61.
6. *Салина Т.Ю., Морозова Т.И.* Иммунопатогенез, иммунодиагностика и иммунотерапия туберкулеза. Саратов: Издательство Саратовского медицинского университета; 2009. 124.
7. *Браженко Н.А.*, ред. Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2012. 368.
8. *Дьякова М.Е., Эсмедляева Д.С., Перова Т.Л., Петрищев Н.Н., Яблонский П.К.* Бактерицидная активность лейкоцитов у больных туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (10): 37–43.
9. *Уфимцева Е.Г., Еремеева Н.И., Вахрушева Д.В.* Изучение способности микобактерий туберкулеза к размножению в альвеолярных макрофагах пациентов, прошедших курс противотуберкулезной терапии. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97 (1): 68–69.
10. *Синьков С.В., Заболотских И.Б.* Диагностика и коррекция расстройств системы гомеостаза. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина; 2017. 336.
11. *Абдуллаев Р., Каминская Г., Комиссарова О.* Сдвиги в системе гемостаза – компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе. Врач. 2012; 2: 24–28.
12. *Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Герасимов Л.Н.* Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (6): 36–40.
13. *Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г.* Особенности синдрома системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (3): 32–39.
14. *Меренкова Е.А., Моногарова Н.Е.* Состояние агрегационной способности тромбоцитов при патологии легких у больных различных нозологических групп. Украинский пульмонологический журнал. 2006; 1: 39–43.
15. *Цеймах И.Я., Шойхет Я.Н., Цейхман А.Е.* Роль механизмов воспаления в развитии состояния предрасположенности к тромбозам и тромбоэмболиям у больных с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98 (4): 24–31.

*Поступила в редакцию 15.06.2021; принята 28.01.2022.*

#### **Авторский коллектив**

**Колчин Дмитрий Владимирович** – аспирант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: info@uokgvv.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6226-1025>.

**Дегтярева Юлия Андреевна** – ординатор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: cagkaf@meil.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8864-5529>.

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

**Асанов Баймурат Мусаевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: cagkaf@meil.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4602-1291>.

**Прохоров Олег Юрьевич** – главный врач, ГКУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Кирова, 4; e-mail: ulptd@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9438-2972>.

**Образец цитирования**

Колчин Д.В., Дегтярева Ю.А., Савоненкова Л.Н., Рузов В.И., Асанов Б.М., Прохоров О.Ю. Агрегация тромбоцитов у больных туберкулезом легких с выраженным синдромом системного воспалительного ответа. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 29–38. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-29-38.

**PLATELET AGGREGATION IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME**

D.V. Kolchin<sup>1</sup>, Yu.A. Degtyareva<sup>1</sup>, L.N. Savonenkova<sup>1</sup>, V.I. Ruzov<sup>1</sup>,  
B.M. Asanov<sup>1</sup>, O.Yu. Prokhorov<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Regional Clinical Tuberculosis Dispensary named after S.D. Gryaznov, Ulyanovsk, Russia

*Platelets play a special role in the systemic inflammatory response syndrome, as they acquire the ability to become activated and aggregate. Literature has no direct evidence of a link between platelet aggregation activity and the severity of the systemic inflammatory response syndrome in patients with pulmonary tuberculosis.*

*The aim of the paper is to study platelet aggregation in patients with pulmonary tuberculosis with severe systemic inflammatory response syndrome.*

*Materials and Methods. Spontaneous and induced by ADP (0.1, 1.0 and 5.0 ml) platelet aggregation was determined by Born turbodynamic method. The study enrolled 27 patients with severe and 33 patients with indolent systemic inflammatory response syndrome. Spontaneous and induced by ADP (0.1 and 1.0 ml) platelet aggregation was evaluated in absorbance units (a.u.); platelet aggregation induced by 5.0 ml of ADP was measured in percentage terms. Statistica 10 was used to process the results. Discrepancy tests were used to determine the significance of differences of mean values; McNemar's test and Fisher's exact test were used to estimate event rate,  $p < 0.05$ .*

*Results. In Group 1 spontaneous and induced by ADP (0.1, 1.0 and 5 ml) platelet aggregation was 0.85–2.65 (1.21±0.1) a.u., 0.81–3.67 (3.03±0.38) a.u., 1.06–6.25 (6.5±0.51) a.u., 5–66 % (39.5±3.6); in Group 2 – 0.84–1.36 (1.1±0.04) a.u., 0.77–2.49 (2.1±0.26) a.u., 0.64–5.49 (2.20±0.08) a.u., 8–66 (35.7±4.14) %, respectively. Frequency of spontaneous and induced by ADP (0.1, 1.0 and 5 ml) platelet hypoaggregation in Groups 1 and 2 was 33.3 % and 27.3 %; 14.8 % and 24.2 %; 0 % and 39.4 %; 14.8 % and 24.2 %, respectively; frequency of hyperaggregation was 14.8 % and 0 %; 11.1 % and 9.1 %; 29.6 % and 0 %; 0 % and 0 %, respectively.*

*Conclusion. Platelet aggregation activity in patients with pulmonary tuberculosis is determined by the severity of the systemic inflammatory response syndrome. A pronounced systemic inflammatory response syndrome is associated with increased spontaneous and induced by ADP (1.0 ml) platelet aggregation in 14.8 % and 29.6 % of cases, respectively.*

**Key words:** systemic inflammatory response syndrome, platelet aggregation, pulmonary tuberculosis.

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

**References**

1. WHO. *Global Tuberculosis Report*. 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. 265.
2. Ivanova O.G., Batishcheva T.L., Gerasimov P.N., Borodina E.M., Basalyuk I.M., Kalyuzhnaya E.I. Narusheniya adaptatsionnykh reaktsiy organizma kak faktor, okazyvayushchiy vliyanie na techenie i iskhod tuberkuleza legkikh [Violations of adaptive body reactions as a factor influencing PT course and outcome]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2011; 6 (72): 87–90 (in Russian).
3. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Lepkha L.N., Erokhin V.V. Osobennosti sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta i morfologicheskikh reaktsiy v legochnoy tkani u bol'nykh tuberkulezom legkikh s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya [Characteristics of the systemic inflammatory response syndrome and morphological reactions in the lung tissue in PT patients with multidrug pathogen resistance]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2011; 10: 44–49 (in Russian).

4. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Lepekha L.N. *Lekarstvenno-ustoychivyye tuberkulez legkikh pri razlichnoy intensivnosti sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta* [Drug-resistant pulmonary tuberculosis with systemic inflammatory response syndrome of varying intensity]. Moscow: U Nikitskikh vorot; 2013. 168 (in Russian).
5. Stogova N.A. Otsenka adaptatsionnykh reaktsiy i nespetsificheskoy reaktivnosti organizma u bol'nykh ekssudativnym tuberkuleznym plevritom [Evaluation of adaptive reactions and nonspecific body reactivity in patients with exudative tuberculous pleurisy]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (11): 57–61 (in Russian).
6. Salina T.Yu., Morozova T.I. *Immunopatogenez, immunodiagnostika i immunoterapiya tuberkuleza* [Tuberculosis immunopathogenesis, immunodiagnosis and immunotherapy]. Saratov: Izdatel'stvo Saratovskogo meditsinskogo universiteta; 2009. 124 (in Russian).
7. Brazhenko N.A. *Tuberkulez organov dykhaniya: rukovodstvo dlya vrachey* [Tuberculosis of the respiratory organs: Physician's guide]. St. Petersburg: SpetsLit; 2012. 368 (in Russian).
8. D'yakova M.E., Esmedlyaeva D.S., Perova T.L., Petrishchev N.N., Yablonskiy P.K. Bakteritsidnaya aktivnost' leykotsitov u bol'nykh tuberkulezom legkikh [Bactericidal leukocyte activity in patients with pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (10): 37–43 (in Russian).
9. Ufimtseva E.G., Ereemeeva N.I., Vakhrusheva D.V. Izuchenie sposobnosti mikobakteriy tuberkuleza k razmnozheniyu v al'veolyarnykh makrofagakh patsientov, proshedshikh kurs protivotuberkuleznoy terapii [Investigation of the ability of Tuberculous Mycobacteria to multiply in alveolar macrophages of patients after the course of anti-tuberculosis treatment]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2019; 97 (1): 68–69 (in Russian).
10. Sin'kov S.V., Zabolotskikh I.B. *Diagnostika i korrektsiya rasstroystv sistemy gomeostaza* [Diagnosis and correction of homeostasis system disorders]. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2017. 336 (in Russian).
11. Abdullaev R., Kaminskaya G., Komissarova O. Sdvigi v sisteme gemostaza – komponent sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri tuberkuleze [Changes in the hemostasis system as a component of the systemic inflammatory response syndrome in tuberculosis]. *Vrach*. 2012; 2: 24–28 (in Russian).
12. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Gerasimov L.N. Vyrazhennost' sistemnogo vospalitel'nogo otveta u bol'nykh tuberkulezom legkikh s soputstvuyushchim sakharnym diabetom 1-go i 2-go tipov [Systemic inflammatory response in patients with pulmonary tuberculosis and concomitant diabetes mellitus types 1 and 2]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (6): 36–40 (in Russian).
13. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Osobennosti sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta i nutritivnogo statusa u bol'nykh tuberkulezom legkikh s soputstvuyushchim sakharnym diabetom 1-go i 2-go tipov [Characteristics of systemic inflammatory response syndrome and nutritional status in patients with pulmonary tuberculosis and concomitant diabetes mellitus types 1 and 2]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (3): 32–39 (in Russian).
14. Merenkova E.A., Monogarova N.E. Sostoyanie agregatsionnoy sposobnosti trombotsitov pri patologii legkikh u bol'nykh razlichnykh nozologicheskikh grupp [State of platelet aggregation in lung pathology in patients of various nosological groups]. *Ukrainskiy pul'monologicheskii zhurnal*. 2006; 1: 39–43 (in Russian).
15. Tseymakh I.Ya., Shoykhet Ya.N., Tseykhman A.E. Rol' mekhanizmov vospaleniya v razvitii sostoyaniya predraspolozhennosti k trombozom i tromboembolizmu u bol'nykh s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh v sochetanii s sindromom obstruktivnogo apnoe sna [The role of inflammation mechanisms in the development of predisposition to thrombosis and thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concurrent obstructive sleep apnea]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020; 98 (4): 24–31 (in Russian).

Received 15 June 2021; accepted 28 January 2022.

#### Information about the authors

**Kolchin Dmitriy Vladimirovich**, Post-graduate Student, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: info@uokgvv.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6226-1025>.

**Degtyareva Yuliya Andreevna**, Resident, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: cagkaf@meil.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8864-5529>.

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

**Asanov Baymurat Musaevich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: cagkaf@meil.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4602-1291>.

**Prokhorov Oleg Yur'evich**, Chief Physician, Regional Clinical Antituberculosis Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, Kirov St., 4; e-mail: ulptd@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9438-2972>.

#### For citation

Kolchin D.V., Degtyareva Yu.A., Savonenkova L.N., Ruzov V.I., Asanov B.M., Prokhorov O.Yu. Agregatsiya trombositov u bol'nykh tuberkulezom legkikh s vyrazhennym sindromom sistemnogo vospalitel'nogo otveta [Platelet aggregation in patients with pulmonary tuberculosis and systemic inflammatory response syndrome]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 1: 29–38. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-29-38 (in Russian).

УДК 616.36-002.2

DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-39-48

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БЕЗЫНТЕРФЕРОНОВОЙ ТЕРАПИИ НСV-ИНФЕКЦИИ. ОПЫТ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ. СРАВНЕНИЕ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Я.Е. Саранская, Л.М. Киселева, Л.В. Ильмухина

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

*Инфицированность населения вирусом гепатита С в России составляет 2–3 %. Социально-экономический ущерб, обусловленный ростом заболеваемости хроническим гепатитом и такими его последствиями, как цирроз печени, гепатокарцинома, в нашей стране огромен. Цель противовирусной терапии хронического гепатита С – устойчивый вирусологический ответ, который ассоциируется с биохимическим ответом и регрессом фибротизации печеночной ткани, что приводит к снижению развития цирроза печени.*

*Цель работы – определение эффективности безынтерфероновой терапии; сравнение эффективности неинвазивных методов диагностики фиброза печени при хроническом гепатите С.*

*Материалы и методы. Под наблюдением находилось 63 пациента, прошедших курс терапии препаратами прямого противовирусного действия дасабувир и омбитасвир + паритапревир + ритонавир (3D-терапия) в сочетании с рибавирином и без него в зависимости от генотипа вируса гепатита С и стадии фиброза печени. Производилась оценка стадии фиброза печеночной ткани неинвазивными методами – эластографией и вибрационно контролируемой транзитной эластометрией на аппарате FibriScanContract 530 (Echosens, Франция), а также расчет индексов APRI, AAR, FIB-4, Forns' index, теста MDA.*

*Результаты. Подтверждена 100 % эффективность дасабувира и омбитасвира + паритапревира + ритонавира как при 8-, так и при 12-недельных курсах терапии у коморбидных пациентов с внепеченочными проявлениями, пациентов, имеющих в анамнезе опыт терапии интерферонсодержащими схемами, вне зависимости от стадии фиброза печени, длительности заболевания.*

*В статье представлена сравнительная характеристика неинвазивных методов оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С: эластографии, эластометрии и сывороточных показателей фиброза (индексы APRI, AAR, FIB-4, MDA, Forns). Непрямые маркеры фиброза удобны тем, что для подсчетов достаточно рутинных обследований пациента. Маркеры позволяют с высокой достоверностью определить поздние стадии фиброза печени (F3-F4 по шкале METAVIR).*

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, эластометрия, эластография, 3D-терапия, дасабувир и омбитасвир + паритапревир + ритонавир («Викейра Пак»).

**Введение.** Вирусный гепатит С является одной из глобальных проблем здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ, около 2 % населения земного шара инфицировано вирусом гепатита С, что составляет не менее 150–170 млн чел., из них 5 млн проживает в России [1].

В нашей стране ежегодно регистрируется около 40 млн случаев инфекционных заболеваний, экономический ущерб от которых составляет более 18 млрд рублей в год. В мире от инфекционных болезней ежедневно умирает до 45 тыс. чел. [2].

Отсутствие данных об истинной распространенности хронических вирусных гепати-

тов и смертности от них не позволяет рассчитывать и планировать необходимые объемы финансирования из средств федерального бюджета, бюджетов субъектов Российской Федерации и фондов обязательного медицинского страхования для диагностики, лечения и оказания специализированной медицинской помощи больным, а также затрудняет разработку эффективных программ профилактики парентеральных вирусных гепатитов [3].

Прирост заболеваемости хроническим гепатитом С у пациентов старше 40 лет является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении исходов болезни, поскольку

с увеличением возраста и длительности заболевания повышаются скорость прогрессирования цирроза печени и частота развития гепатоцеллюлярной карциномы [4, 5].

Социально-экономический ущерб, обусловленный ростом заболеваемости хроническим гепатитом и таких его последствий, как цирроз печени, гепатокарцинома, в нашей стране огромен.

С 2018 г. отмечается переход от интерфероновых схем лечения к безынтерфероновым (в связи с включением их в перечень ЖНВЛП). Наиболеекупаемыми препаратами прямого противовирусного действия в РФ в 2019 г. стали дасабувир и омбитасвир + паритапревир + ритонавир (3D-терапия), предназначенные для лечения только 1-го генотипа, вне зависимости от субтипа вируса [6].

Основная цель терапии – достижение устойчивого вирусологического ответа после курса противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия, который в различных исследованиях в разных странах мира достигает 97 % случаев [7, 8]. Устойчивый вирусологический ответ соответствует излечению от вирусного гепатита С, поздний рецидив может происходить менее чем в 0,2 % случаев после 24 нед. наблюдения [9]. Устойчивый вирусологический ответ обычно ассоциируется с биохимическим ответом (нормализация ферментов, улучшение функции) и регрессом фибротизации печеночной ткани, что приводит к снижению развития цирроза печени [10–13].

Современная классификация хронических воспалительных заболеваний печени предполагает не только определение этиологического фактора и степени активности некровоспалительного процесса, но и указание стадии заболевания, которая определяется фиброзом.

Существует несколько методов определения степени фиброза. Золотым стандартом является инвазивный метод – пункционная биопсия печени. Однако в широкой клинической практике биопсия имеет некоторые ограничения из-за травматичности и дороговизны метода. Как правило, пункционная биопсия проводится однократно с целью первичной диагностики заболевания, и оценка динамики течения болезни в будущем становится затруд-

нительной. Из-за этого в последние годы активно развивается другое направление – неинвазивные инструментальные методы: эластография, эластометрия и определение сывороточных маркеров фиброза печени (биохимические показатели крови).

**Цель исследования.** Определение эффективности безынтерфероновой терапии; сравнение эффективности неинвазивных методов диагностики фиброза печени при хроническом гепатите С.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 63 пациента, прошедших курс терапии препаратами прямого противовирусного действия дасабувир и омбитасвир + паритапревир + ритонавир в сочетании с рибавирином и без него в зависимости от субтипа 1-го генотипа вируса гепатита С и стадии фиброза печени.

До начала противовирусной терапии у всех пациентов оценена стадия фиброза методом эластографии. В основе данного метода лежит механическая компрессия, по результатам которой формируется цветовая картограмма эластичности. После окончания лечения у 27 пациентов выполнена оценка стадии фиброза печеночной ткани методом вибрационно контролируемой транзистентной эластометрии на аппарате FibroScan® 530 Compact (Echosens, Франция) с ультразвуковым датчиком (M+ и XL+). Аппарат состоит из компьютерного и аппаратного блоков с смонтированным сенсорным монитором и двумя датчиками. Два вида датчика разработаны для пациентов с различной массой тела. В ультразвуковом датчике автоматическое движение поршня вызывает однотактный импульс 50 Гц с контролируемой силой нажатия. В зависимости от типа датчика транзистентная сдвиговая деформация распространяется в глубину печени, для датчика M+ глубина проникновения составляет от 25 до 65 мм, для XL+ данный диапазон равен 35–75 мм. Для оценки выраженности фиброза использовались референсные значения эластичности печени, предложенные производителем: до 7,1 кПа – стадия F0-F1 по шкале METAVIR; от 7,2 до 9,4 кПа – стадия F2; от 9,5 до 12,4 кПа – стадия F3; более 12,5 кПа – стадия F4 по шкале METAVIR [14–16].

В качестве сывороточных маркеров фиброза использовались индексы APRI, AAR, FIB-4, MDA и Forns' index – те индексы, значения для расчета которых можно получить в процессе рутинного обследования больного, но их применение после курса противовирусной терапии невозможно [17].

Индекс APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – отношение АСТ к количеству тромбоцитов:

$$APRI = \frac{АСТ / \text{верхний предел АСТ}}{\text{тромбоциты } (10^9 / \text{л})} \times 100.$$

Метаанализы показывают, что с помощью этого индекса можно идентифицировать фиброз, связанный с гепатитом С, с умеренной степенью точности [18].

AAR: AST/ALT ratio – отношение уровня АСТ к АЛТ. Определение отношения АСТ/АЛТ используется как метод оценки тяжести не только вирусных гепатитов, но и многих хронических заболеваний печени. В 1988 г. соотношение АЛТ/АСТ было предложено как индикатор тяжести цирроза, при этом утверждалось, что показатели АСТ/АЛТ > 1 свидетельствуют уже о циррозе [19]. Вместе с этим AAR применим и для прогнозирования (в течение одного года) течения цирроза, а гистологически определяемое прогрессирование сопровождалось повышением соотношения АСТ/АЛТ [20].

Индекс FIB-4 высчитывают по формуле с использованием уровней АЛТ/АСТ, количества тромбоцитов, возраста пациента:

$$FIB - 4 = \frac{\text{Возраст (лет)} \times АСТ}{\text{тромбоциты } (10^9 / \text{л}) \times \sqrt{АЛТ}}$$

Данный индекс с высокой вероятностью позволяет исключить или подтвердить продвинутые стадии фиброза печеночной ткани [18, 19, 21].

Forns' index рассчитывается по уровням ГГТП, холестерина, количеству тромбоцитов, возрасту пациента [19]:

$$\text{Индекс Forns} = 7.811 - 3.131 \times \ln \text{тромбоциты} + 0,78 \times \ln \text{ГГТП} + 3,467 \times \ln \text{возраст} - 0,014 \times \text{холестерин } (МГ / \text{дл}).$$

В качестве основных параметров расчета MDA используются пять стандартных биомаркеров: альбумин, тромбоциты, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ:

$$MDA = \left( 0,3 \times \text{альбумин } (Г / \text{л}) + 0,05 \times \text{тромбоциты } (10^9 / \text{л}) \right) - \left( 0,014 \times \text{ЩФ } (МЕ / \text{л}) + 6 \frac{АСТ}{АЛТ} + 14 \right).$$

Для расчета статистической достоверности динамики биохимических показателей использовали парный критерий Стьюдента. Достоверными считали результаты при  $p < 0,01$ .

Благодаря приказу Министерства здравоохранения и социального благополучия Ульяновской области № 216-р от 01.02.2018 мы имели возможность пролечить пациентов с хроническим гепатитом С препаратами прямого противовирусного действия за счет средств ОМС.

**Результаты и обсуждение.** Было пролечено 63 пациента: 33 мужчины (52,38 %) и 30 женщин (47,62 %).

Среди мужчин преобладали лица 50–59 лет – 9 чел. (27,27 %), в равном соотношении представлены возрастные группы 30–39 лет и 40–49 лет – по 8 чел. (по 24,24 % в каждой группе).

Среди женщин также преобладали лица 50–59 лет – 11 чел. (36,67 %), второе место занимала возрастная группа 40–49 лет – 8 чел. (26,6 %), в возрастные группы 30–39 лет и 60–69 лет вошли по 4 чел. (по 13,3 %).

По степени активности процесса большинство пациентов в обеих группах – это больные с умеренной степенью активности: 24 женщины (80 %) и 23 мужчины (69,7 %).

По степени фиброза среди женщин в равном соотношении находились пациентки с выраженной стадией фиброза F3 и F4 по шкале METAVIR – по 7 чел. (по 23,34 % в каждой группе), мужчин со стадией фиброза F4 по шкале METAVIR было 9 чел. (27,27 %) и с умеренной стадией фиброза F3 по шкале METAVIR – 8 чел. (24,24 %). Не ответивших ранее на терапию интерферонами оказалось по 4 чел. как в группе мужчин, так и в группе женщин (12,12 и 13,33 % соответственно).

Мужчин с нормальным индексом массы тела было 12 чел. (36,36 %), избыточный вес и 1-я степень ожирения встретились в одинаковом соотношении – по 9 чел. (27,27 %). Подобная картина наблюдалась у женщин: 13 пациенток с нормальным индексом массы тела (43,3 %) и 7 пациенток с избыточной массой тела (23,33 %).

У 100 % пациентов наблюдались жалобы диспепсического характера, у 28 мужчин (84,85 %) и 30 женщин (100 %) преобладали также жалобы астеновегетативного характера.

По данным эластографии преобладали пациенты с фиброзом F3 по шкале METAVIR – 26 и 23 % среди мужчин и женщин соответственно, а также F4 по шкале METAVIR – по 26 % в обеих группах.

Среднее значение индекса APRI составило 0,77 (диапазон от 0,076 до 3,122). Чувствительность метода для выявления значительного фиброза (F2-F4 по шкале METAVIR) составила 58,33 %, специфичность – 66,67 %. Высоким оказалось положительное предсказывающее значение индекса – 82,35 %.

Среднее значение индекса AAR составило 0,91 (диапазон от 0,4 до 3,031). Значение  $AAR \geq 1$ , являющееся предиктором цирроза печени, было зафиксировано у 17 пациентов. Чувствительность метода составила 35,71 %, специфичность – 74,47 %.

При расчете индекса FIB-4 оказалось, что он более чувствителен как отрицательный предиктор фиброза: значение индекса менее 1,45 доказывало отсутствие значимого фиброза

(F3-F4 по шкале METAVIR) с чувствительностью 87,5 % и специфичностью 70,59 %. С другой стороны, значение более 3,25 определяло фиброз со 100 % специфичностью, однако чувствительность метода составила лишь 11,76 %.

Индекс Forns эффективен как отрицательный предиктор (значение менее 4,2 исключает фиброз стадий F2-F4 по шкале METAVIR с вероятностью 80,95 %). Чувствительность и специфичность метода в целом оказались невысокими.

Эффективность индекса MDA в диагностике также оказалась невысокой: метод обладал точностью всего 50 %. С другой стороны, достаточно высоким было его отрицательное предсказывающее значение – 84,21 % [22]. Следовательно, индекс достаточно достоверен как предиктор отсутствия цирроза печени, но в случае получения значения, соответствующего циррозу, его необходимо перепроверять.

При проведении эластометрии было обнаружено, что средние показатели были меньше, чем при проведении эластографии (6,71 и 8,34 кПа соответственно). Предполагается, что это связано с проведенной у пациентов противовирусной терапией (рис. 1).

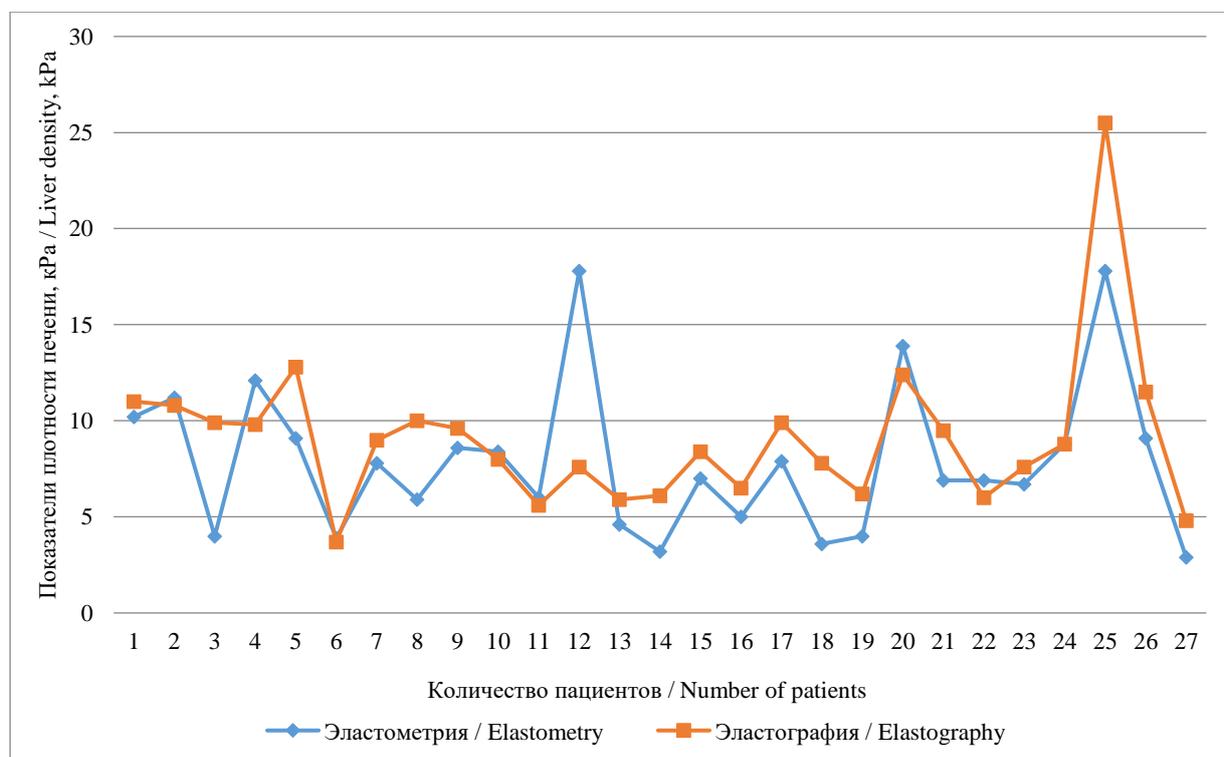


Рис. 1. Динамика эластометрии и эластографии

Fig. 1. Elastometry and elastography dynamics

Непрямые маркеры фиброза удобны тем, что для их подсчетов достаточно рутинных обследований пациента. Точность этих маркеров невысока, но они позволяют с высокой достоверностью определить поздние стадии фиброза печени (F3-F4 по шкале METAVIR), поэтому они подходят для первичного суждения о состоянии пациента. Для получения наиболее достоверных результатов необходимо использовать комплексный подход – проводить расчет индексов и использовать эластометрию или эластографию.

У пролеченных пациентов преобладала сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (29 %), желудочно-кишечного тракта (14 %), опорно-двигательного аппара-

та (13 %), а также нервной и мочеполовой систем (по 8 %). Патология сердечно-сосудистой системы была представлена следующими заболеваниями: артериальная гипертензия (65 %), хроническая сердечная недостаточность и мерцательная аритмия (по 9 %), пороки (5 %), протезирование клапанов, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца и стенокардия (по 4 %).

После проведенной терапии с высокой степенью доказательности был получен биохимический ответ – снижение уровня трансаминаз у мужчин и женщин, увеличение уровня протромбина, снижение общего билирубина (табл. 1).

Таблица 1  
Table 1

**Биохимический ответ у мужчин и женщин, прошедших курс  
противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия**

**Biochemical response in men and women treated with direct antiviral therapy**

Показатель Parameter	Старт Starting therapy		Завершение терапии Ending therapy		p
	Женщины Women	Мужчины Men	Женщины Women	Мужчины Men	
АЛТ, ед./л ALT, u/l	57,37	69,24	15,83	21,86	p<0,001
АСТ, ед./л AST, u/l	54,77	60,06	19,35	24,78	p<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, mcmol/L	24,7	15,62	19,91	14,74	p<0,01
ГГТП ед./л GGT, u/l	47,71	75,13	17,92	22,28	p<0,001
Протромбин, % Prothrombin, %	95,48	88,52	97,72	90,66	p<0,01

Был получен вирусологический ответ: на 4-й нед. у мужчин в 3,2 % случаев определялась вирусная нагрузка ниже 150 коп./мл с полной эрадикацией вируса по завершении терапии, у женщин на 4-й нед. в 3,5 % случаев определялась вирусная нагрузка ниже 750 коп./мл с полной эрадикацией вируса по завершении курса терапии. Получен 100 % вирусологический ответ. Отмечен регресс по степени фибротизации печеночной ткани.

Схема 3D-терапии имеет хороший профиль безопасности: не было отмечено нежелательных явлений терапии, приводивших к ее отмене или досрочному прекращению, все пациенты удовлетворительно перенесли терапию, несмотря на тяжесть коморбидной патологии.

**Заключение.** Применение препаратов прямого противовирусного действия («Викейра Пак») привело к существенному улуч-

шению результатов лечения хронического гепатита С, обеспечив достижение устойчивого вирусологического ответа у всех пациентов с 1-м генотипом.

Ни у одного из пациентов при приеме «Викейра Пак» не было серьезных нежелательных явлений, у всех пролеченных пациентов терапия не была окончательно отменена в связи с нежелательными явлениями. Устойчивый вирусологический ответ составил 100 %. Был получен биохимический ответ со значимым снижением аминотрансфераз.

Наиболее специфичным и чувствительным индексом для определения фиброза пече-

ночной ткани был Fib-4, в особенности для исключения продвинутых стадий фиброза. Также диагностическая ценность установлена у индекса APRI. Индексы Forns и MDA оказались малоинформативны.

Внедрение новых безынтерфероновых схем позволяет оптимизировать оказание медицинской помощи пациентам с HCV-инфекцией, что в реальной жизни будет приводить к эрадикации вируса, благоприятно сказываться на психологическом здоровье пациентов, снижать стигматизацию с данной группы населения, что с социально-этиологической, экономической точки зрения выгодно государству.

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

### Литература

1. Global hepatitis report, 2017. World Health Organization; 2017. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (дата обращения: 15.03.2021).
2. Жданов К.В., Сбойчаков В.Б., Захаренко С.М., Финогеев Ю.П., Крумголец В.Ф., Яременко М.В. Где лечить инфекционного больного? Инфекция и иммунитет. 2012; 2 (4): 757–764. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2012-4-757-764>.
3. Пименов Н.Н., Вдовин А.В., Комарова С.В., Мамонова Н.А., Чуланов В.П., Покровский В.И. Актуальность и перспективы внедрения в России единого федерального регистра больных вирусными гепатитами В и С. Терапевтический архив. 2013; 85 (11): 4–9.
4. Hatada H., Yatsushashi H., Yano K., Daikoku M., Arisawa K., Inoue O., Koga M., Nakata K., Eguchi K., Yano M. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. Cancer. 2002; 95: 331–339. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.10662>.
5. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. Инфекционные болезни. 2018; 16 (3): 37–45. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45.
6. Кляритская И.Л., Шелихова Е.О., Мошко Ю.А., Семенухина Е.В. Лечение хронического вирусного гепатита С согласно новым рекомендациям Европейского общества по изучению печени 2020 г. (EASL recommendations on treatment of hepatitis C, 2020). Крымский терапевтический журнал. 2020; 3: 21–30.
7. Teti E., Ricciardi A., Antinori A., Galli M., Rizzardini G., Di Biagio A., Angarano G., Bruno R., Mussini C., De Luca A., Cattelan A., Lazzarin A., Taliani G., D'Arminio Monforte A., Mastroianni C.M., Di Perri G., Maggiolo F., Puoti M., Castelli F., Gori A., Boffa N., Cacopardo B., Giacometti A., Parruti G., Vullo V., Chirianni A., Pennica A., Pasquazzi C., Sighinolfi L., Gentilotti E., Sarmati L., Andreoni M. Dasabuvir and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with or without Ribavirin in Patients with HIV-HCV Coinfection: Real Life Interim Analysis of an Italian Multicentre Compassionate Use Program. J. Hepatol. 2016; 64 (2): 763.
8. Christensen S., Ingiliz P., Schewe K., Rockstroh J., Hueppe D., Baumgarten A., Lutz T., Schmutz G., Simon K.G., Busch H., Kimhofer T., Mauss S. Relapse and Treatment-Emergent RAVS with DAA-Based Regimens in Hepatitis C Virus (HCV) Mono- or Human Immunodeficiency Virus (HIV)-HCV Co-Infected Patients – a Real Concern in Clinical Practice? Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO). J. Hepatol. 2016; 64 (2): 821.
9. Sarrazin C., Isakov V., Svarovskaia E.S., Hedsdog C., Martin R., Chodavarapu K., Brainard D.M., Miller M.D., Mo H., Molina M.J., Sulkowski M.S. Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. Clin. Infect. Dis. 2017; 64: 44–52. DOI: 10.1093/cid/ciw676.

10. Odena G., Bataller R. Liver fibrogenesis: physiopathology. *Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 35 (suppl. 2): 3. DOI: 10.1016/S0210-5705(12)70043-2.
11. Carrat F., Fontaine H., Dorival C., Simony M., Diallo A., Hezode C., Ledinghen V.D., Larrey D., Haour G., Bronowicki J.-P., Zoulim F., Asselah T., Marcellin P., Thabut D., Leroy V., Tran A., Habersetzer F., Samuel D., Guyader D., Chazouilleres O., Mathurin P., Metivier S., Alric L., Riachi G., Gournay J., Abergel A., Cales P., Ganne N., Loustaud-Ratti V., D'Alteroche L., Causse X., Geist C., Minello A., Rosa I., Gelu-Simeon M., Portal I., Raffi F., Bourliere M., Pol S. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019; 393 (10179): 1453–1464. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1.
12. Mandorfer M., Kozbial K., Schwabl P., Chromy D., Semmler G., Stattermayer A.F., Pinter M., Hernández-Gea V., Fritzer-Szekeres M., Steindl-Munda P., Trauner M., Peck-Radosavljevic M., García-Pagán J.C., Ferenci P., Reiberger T. Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interferon-free therapy. *Hepatology.* 2020; 71 (3): 1023–1036. DOI: 10.1002/hep.30885.
13. Mauro E., Crespo G., Montironi C., Londono M.C., Hernandez-Gea V., Ruiz P., Sastre L., Lombardo J., Mariño Z., Díaz A., Colmenero J., Rimola A., Garcia-Pagán J.C., Brunet M., Forns X., Navasa M. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 2018; 67 (5): 1683–1694. DOI: 10.1002/hep.29557.
14. FibroScan & FibroMeter Clinical Handbook. Main publications by etiologies & applications, 2017. 49. URL: [www.echosens.com](http://www.echosens.com) (дата обращения: 16.01.2020).
15. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени к контролю над лечением. *Доказательная гастроэнтерология.* 2013; 2: 31–37.
16. Глушников Д.В., Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени на ранних стадиях его развития. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008; 5 (18), прилож. 32: 83.
17. Pawlotsky J.-M., Negro F., Aghemo A., Berenguer M., Dalgard O., Dusheiko G., Marra F., Puoti M., Wedemeyer H. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology.* 2020; 73 (5). DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
18. Бабак О.Я., Кравченко Н.А. Сывороточные биомаркеры и фибротесты в диагностике фиброза печени: недостатки и перспективы. *Сучасна гастроентерологія.* 2012; 3 (65): 71–79.
19. Вельков В.В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? Обзор научной литературы. М.: Lomonosoff Print; 2009.
20. Giannini E., Riso D., Botta F., Chiarbonello B., Fasoli A., Malfatti F., Romagnoli P., Testa E., Ceppa P., Testa R. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (2): 218–224. DOI: 10.1001/archinte.163.2.218.
21. Vallet-Pichard A., Mallet V., Nalpas B., Verkarre V., Nalpas A., Dhalluin-Venier V., Fontaine H., Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007; 46 (1): 32–36. DOI: 10.1002/hep.21669.
22. Attallah A.M., Shiha G.E., Omran M.M., Zalata K.R. A discriminant score based on four routine laboratory blood tests for accurate diagnosis of severe fibrosis and/or liver cirrhosis in Egyptian patients with chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.* 2006; 34 (3): 163–169. DOI: 10.1016/j.hepres.2005.12.004.

Поступала в редакцию 21.07.2021; принята 09.12.2021.

#### Авторский коллектив

**Саранская Яна Евгеньевна** – ассистент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [ms.saranskaya@mail.ru](mailto:ms.saranskaya@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-9554>.

**Киселева Любовь Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [kiseleva.l.m.73@mail.ru](mailto:kiseleva.l.m.73@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-7682>.

**Ильмухина Лариса Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [ilmuhin@gmail.com](mailto:ilmuhin@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-2550>.

#### Образец цитирования

*Саранская Я.Е., Киселева Л.М., Ильмухина Л.В.* Современные возможности безинтерфероновой терапии HCV-инфекции. Опыт реальной клинической практики. Сравнение неинвазивных методов оценки фиброза печени. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 39–48. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-39-48.

## OPTIONS OF INTERFERON-FREE THERAPY FOR HCV INFECTION. A CASE STUDY. COMPARISON OF NON-INVASIVE METHODS FOR LIVER FIBROSIS ASSESSMENT

**Ya.E. Saranskaya, L.M. Kiseleva, L.V. Il'mukhina**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*The incidence of hepatitis C virus infection in Russia is 2–3 %. In our country the socio-economic damage caused by the increase in the incidence of chronic hepatitis and its consequences, such as liver cirrhosis and hepatocarcinoma, is enormous. The goal of antiviral therapy for chronic hepatitis C is a sustained virological response, which is associated with a biochemical response and regression of hepatic tissue fibrosis, which leads to a decrease in the liver cirrhosis development.*

*The purpose of the study is to determine the efficacy of interferon-free therapy; to compare the efficacy of non-invasive methods for liver fibrosis diagnostics in chronic hepatitis C.*

*Materials and Methods. The study included 63 patients who underwent direct antiviral therapy (dasabuvir and ombitasvir + paritaprevir + ritonavir (3D-therapy)) in combination with ribavirin or without it, depending on the hepatitis C virus genotype and the stage of liver fibrosis. The stage of hepatic tissue fibrosis was assessed by non-invasive methods, namely, elastography and vibration-controlled transient elastometry using FibriScanCompact 530 (Echosens, France). Liver fibrosis biomarkers (AAR, APRI, Fib-4, Forns index) were calculated; MDA test was conducted.*

*Results. 100 % efficacy of dasabuvir and ombitasvir + paritaprevir + ritonavir was confirmed for both 8- and 12-week therapy in comorbid patients with extrahepatic manifestations, patients who underwent interferon-based therapy, regardless of liver fibrosis stage and disease duration.*

*The article provides a comparative description of non-invasive methods for assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: elastography, elastometry and serum fibrosis indices (APRI, AAR, FIB-4, MDA, Forns index). Indirect fibrosis markers are useful, because they allow to determine the late stages of liver fibrosis (F3-F4 on the METAVIR scale) with a very high degree of confidence.*

**Key words:** chronic hepatitis C, elastometry, elastography, 3D therapy, dasabuvir and ombitasvir + paritaprevir + ritonavir (Viekira Pak).

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

#### References

1. *Global hepatitis report, 2017. World Health Organization; 2017.* Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (accessed: March 15, 2021).
2. Zhdanov K.V., Sboychakov V.B., Zakharenko S.M., Finogeev Yu.P., Krungol'ts V.F., Yaremenko M.V. Gde lechit' infektsionnogo bol'nogo [Where are we to treat an infectious patient]? *Infektsiya i immunitet.* 2012; 2 (4): 757–764. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2012-4-757-764> (in Russian).
3. Pimenov N.N., Vdovin A.V., Komarova S.V., Mamonova N.A., Chulanov V.P., Pokrovskiy V.I. Aktual'nost' i perspektivy vnedreniya v Rossii edinogo federal'nogo registra bol'nykh virusnymi gepatitami B i C [Relevance and prospects for the introduction of a unified federal register of patients with viral hepatitis B and C in Russia]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2013; 85 (11): 4–9 (in Russian).

4. Hamada H., Yatsushashi H., Yano K., Daikoku M., Arisawa K., Inoue O., Koga M., Nakata K., Eguchi K., Yano M. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. *Cancer*. 2002; 95: 331–339. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.10662>.
5. Pimenov N.N., Komarova S.V., Karandashova I.V., Tsapkova N.N., Volchkova E.V., Chulanov V.P. Gepatit S i ego iskhody v Rossii: analiz zabolevaemosti rasprostranennosti i smertnosti do nachala programmy eliminatsii infektsii [Hepatitis C and its outcomes in Russia: Analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the program of infection elimination]. *Infektsionnye bolezni*. 2018; 16 (3): 37–45. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45 (in Russian).
6. Klyaritskaya I.L., Shelikhova E.O., Moshko Yu.A., Semenikhina E.V. Lechenie khronicheskogo virusnogo gepatita S soglasno novym rekomendatsiyam Evropeyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni 2020 g [Treatment of chronic viral hepatitis C according to the new guidelines of the European Association for the Study of the Liver 2020]. (EASL recommendations on treatment of hepatitis C, 2020). *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2020; 3: 21–30 (in Russian).
7. Teti E., Ricciardi A., Antinori A., Galli M., Rizzardini G., Di Biagio A., Angarano G., Bruno R., Mussini C., De Luca A., Cattelan A., Lazzarin A., Taliani G., D'Arminio Monforte A., Mastroianni C.M., Di Perri G., Maggiolo F., Puoti M., Castelli F., Gori A., Boffa N., Cacopardo B., Giacometti A., Parruti G., Vullo V., Chirianni A., Pennica A., Pasquazzi C., Sighinolgi L., Gentilotti E., Sarmati L., Andreoni M. Dasabuvir and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with or without Ribavirin in Patients with HIV-HCV Coinfection: Real Life Interim Analysis of an Italian Multicentre Compassionate Use Program. *J. Hepatol*. 2016; 64 (2): 763.
8. Christensen S., Ingiliz P., Schewe K., Rockstroh J., Hueppe D., Baumgarten A., Lutz T., Schmutz G., Simon K.G., Busch H., Kimhofer T., Mauss S. Relapse and Treatment-Emergent RAVS with DAA-Based Regimens in Hepatitis C Virus (HCV) Mono- or Human Immunodeficiency Virus (HIV)-HCV Co-Infected Patients – a Real Concern in Clinical Practice? Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO). *J. Hepatol*. 2016; 64 (2): 821.
9. Sarrazin C., Isakov V., Svarovskaia E.S., Hedskog C., Martin R., Chodavarapu K., Brainard D.M., Miller M.D., Mo H., Molina M.J., Sulkowski M.S. Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. *Clin. Infect. Dis*. 2017; 64: 44–52. DOI: 10.1093/cid/ciw676.
10. Odena G., Bataller R. Liver fibrogenesis: physiopathology. *Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 35 (suppl. 2): 3. DOI: 10.1016/S0210-5705(12)70043-2.
11. Carrat F., Fontaine H., Dorival C., Simony M., Diallo A., Hezode C., Ledinghen V.D., Larrey D., Haour G., Bronowicki J.-P., Zoulim F., Asselah T., Marcellin P., Thabut D., Leroy V., Tran A., Habersetzer F., Samuel D., Guyader D., Chazouilleres O., Mathurin P., Metivier S., Alric L., Riachi G., Gournay J., Abergel A., Cales P., Ganne N., Loustaud-Ratti V., D'Alteroche L., Causse X., Geist C., Minello A., Rosa I., Gelu-Simeon M., Portal I., Raffi F., Bourliere M., Pol S. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019; 393 (10179): 1453–1464. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1.
12. Mandorfer M., Kozbial K., Schwabl P., Chromy D., Semmler G., Stattermayer A.F., Pinter M., Hernandez-Gea V., Fritzer-Szekeres M., Steindl-Munda P., Trauner M., Peck-Radosavljevic M., Garcia-Pagan J.C., Ferenci P., Reiberger T. Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interferon-free therapy. *Hepatology*. 2020; 71 (3): 1023–1036. DOI: 10.1002/hep.30885.
13. Mauro E., Crespo G., Montironi C., Londono M.C., Hernandez-Gea V., Ruiz P., Sastre L., Lombardo J., Mariño Z., Díaz A., Colmenero J., Rimola A., Garcia-Pagan J.C., Brunet M., Forns X., Navasa M. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2018; 67 (5): 1683–1694. DOI: 10.1002/hep.29557.
14. *FibroScan & FibroMeter Clinical Handbook. Main publications by etiologies & applications*, 2017. 49. Available at: <http://www.echosens.com> (accessed: January 16, 2020).
15. Morozov S.V., Kucheryavyy Yu.A., Stukova N.Yu., Krasnyakova E.A. Nepryamaya ul'trazvukovaya elastografiya pecheni: ot diagnostiki fibroza pecheni k kontrolyu nad lecheniem [Indirect ultrasound liver elastography: from the diagnosis of liver fibrosis to the treatment control]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2013; 2: 31–37 (in Russian).

16. Glushenkov D.V., Pavlov Ch.S., Konovalova O.N., Zolotarevskiy V.B., Ivashkin V.T. Neinvazivnaya diagnostika fibroza pecheni na rannikh stadiyakh ego razvitiya [Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in the early stages of its development]. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2008; 5 (18), prilozh. 32: 83 (in Russian).
17. Pawlotsky J-M., Negro F., Aghemo A. Berenguer M., Dalgard O., Dusheiko G., Marra F., Puoti M., Wedemeyer H. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology.* 2020; 73 (5). DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
18. Babak O.Ya., Kravchenko N.A. Syvorotochnye biomarkery i fibrotesty v diagnostike fibroza pecheni: nedostatki i perspektivy [Serum biomarkers and fibrotests in the diagnosis of liver fibrosis: Shortcomings and prospects]. *Suchasna gastroenterologiya.* 2012; 3 (65): 71–79 (in Russian).
19. Vel'kov V.V. Syvorotochnye biomarkery fibroza pecheni: do svidaniya, biopsiya? *Obzor nauchnoy literatury* [Serum biomarkers of liver fibrosis: Goodbye, biopsy? Scientific review]. Moscow: Lomonosoff Print; 2009 (in Russian).
20. Giannini E., Risso D., Botta F., Chiarbonello B., Fasoli A., Malfatti F., Romagnoli P., Testa E., Ceppa P., Testa R. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (2): 218–224. DOI: 10.1001/archinte.163.2.218.
21. Vallet-Pichard A., Mallet V., Nalpas B., Verkarre V., Nalpas A., Dhalluin-Venier V., Fontaine H., Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007; 46 (1): 32–36. DOI: 10.1002/hep.21669.
22. Attallah A.M., Shiha G.E., Omran M.M., Zalata K.R. A discriminant score based on four routine laboratory blood tests for accurate diagnosis of severe fibrosis and/or liver cirrhosis in Egyptian patients with chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.* 2006; 34 (3): 163–169. DOI: 10.1016/j.hepres.2005.12.004.

Received 21 July 2021; accepted 09 December 2021.

#### Information about the authors

**Saranskaya Yana Evgen'evna**, Teaching Assistant, Chair of Infectious Skin and Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ms.saranskaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-9554>.

**Kiseleva Lyubov' Mikhaylovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Infectious Skin and Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-7682>.

**Il'mukhina Larisa Vladimirovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Infectious Skin and Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ilmuhin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-2550>.

#### For citation

Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M., Il'mukhina L.V. Sovremennye vozmozhnosti bezinterferonovoy terapii HCV-infektsii. Opyt real'noy klinicheskoy praktiki. Sravnenie neinvazivnykh metodov otsenki fibroza pecheni [Options of interferon-free therapy for HCV infection. A case study. Comparison of non-invasive methods for liver fibrosis assessment]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2022; 1: 39–48. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-39-48 (in Russian).

УДК 616.91+618.3-06+618.396  
DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-49-55

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ЖЕНЩИН С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Д.В. Волошин<sup>1,2</sup>, З.С. Румянцева<sup>1</sup>, И.С. Глазков<sup>1,2</sup>,  
А.Н. Сулима<sup>1</sup>, Н.А. Резниченко<sup>1</sup>, В.О. Москвина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2», г. Симферополь, Россия

*Патогенез COVID-19 на данный момент до конца не изучен, однако известно, что вирус проникает в клетки эпителия верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудочно-кишечного тракта посредством активации S-белка, необходимого для проникновения внутрь клетки, имеющей рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту II типа. Заболевание может значительно влиять на течение беременности, роды и послеродовой период.*

*Цель исследования: изучить влияние новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 на течение и исходы беременности.*

*Материалы и методы. Был произведен ретроспективный анализ историй болезни и протоколов оперативного вмешательства 67 беременных с подтвержденной НКИ и подозрением на нее, а также историй развития 59 новорожденных детей с диагнозом «контакт с больным COVID-19». Результаты. Роды в связи с антенатальной гибелью плода имели место в 13,4 % случаев, преждевременные роды – в 15,5 %. Недоношенными по гестационному возрасту родились 15,2 % детей (при среднем показателе по РФ – 8–11 %); инвазивная искусственная вентиляция легких потребовалась 3,4 % детей; первичная реанимация новорожденных проводилась в 18,6 % случаев. Исследование мазка из ротоглотки методом ПЦР на наличие рибонуклеиновых кислот SARS-CoV-2 ни в одном случае не подтвердило наличие возбудителя НКИ. Неонатальная желтуха диагностировалась в 83,1 % случаев (при среднем показателе в РФ 60 %), из них проведение фототерапии (сывороточный билирубин более 220 мкмоль/л, транскутанный билирубиновый индекс более 200, 3–4-я степень по шкале Крамера) потребовалось 77,5 % детей (при среднем показателе по России 40–50 %).*

*Выводы. Проведенное исследование свидетельствует о значительном влиянии НКИ на течение и исходы беременности: повышаются риски преждевременных родов, антенатальной гибели плода, увеличивается необходимость первичной реанимации новорожденного.*

**Ключевые слова:** *коронавирусная инфекция COVID-19, беременность, преждевременные роды, антенатальная гибель плода, реанимация новорожденных.*

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения, на 13 февраля 2021 г. в мире у 107 838 255 чел. выявлена новая коронавирусная инфекция COVID-19 (НКИ), от которой погибло 2 373 398 чел. Возбудитель заболевания SARS-CoV-2 относится к роду бета-коронавирусов, известных ранее по вспышкам тяжелого острого респираторного синдрома в 2002 г. (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома в 2015 г. (MERS-CoV) [1–3]. Согласно данным Американской академии педиатров, частота выявления НКИ среди детей варьируется от 7 до 12 % всех заболевших, при этом среди новорожденных заболе-

вание диагностируется в единичных случаях и, как правило, связано с иммунодефицитными состояниями [4, 5].

Патогенез НКИ на данный момент до конца не изучен, однако известно, что вирус проникает в клетки эпителия верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудочно-кишечного тракта посредством активации S-белка, необходимого для проникновения внутрь клетки, имеющей рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту II типа [6–8].

Легкое течение НКИ проявляется гипертермией, аносмией и катаральными явлениями. При среднетяжелом течении к названным

симптомам присоединяются одышка, непродуктивный кашель, снижение насыщения крови кислородом ( $SpO_2$  менее 95 %), наличие характерных изменений по данным компьютерной томографии в органах грудной клетки (КТ 1–2) и повышение С-реактивного белка более 10 мг/л. Тяжелое течение НКИ проявляется снижением  $SpO_2$  менее 93 %, снижением уровня сознания, декомпенсацией гемодинамики и увеличением объема поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ 3–4). Крайне тяжелое течение манифестирует цитокиновым штормом и острым респираторным дистресс-синдромом с последующим развитием полиорганной недостаточности. При любом варианте течения заболевания имеет место нарушение системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции, что требует дополнительной профилактической или лечебной антикоагулянтной терапии [9–13].

Пандемия, начавшаяся в китайском Ухане в декабре 2019 г., за считанные месяцы охватила весь мир и заставила все службы здравоохранения перестраивать свою работу. В т.ч. акушерская и неонатальная службы разработали новую схему маршрутизации и методические рекомендации по ведению беременных и новорожденных с НКИ. В Республике Крым родовспомогательную помощь пациенткам с COVID-19 оказывало государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Симферопольский клинический родильный дом № 2», в котором за все время работы инфекционного госпиталя произошло 67 родов и на свет появилось 59 новорожденных, в т.ч. одна двойня.

**Цель исследования.** Изучить влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение и исходы беременности.

**Материалы и методы.** Сравнительное ретроспективное исследование проведено на базе инфекционного госпиталя, развернутого в ГБУЗ Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом № 2». Произведен ретроспективный анализ историй болезни и протоколов оперативного вмешательства 67 беременных с подтвержденной НКИ и подозрением на нее, а также историй развития 59 новорожденных с диагнозом «контакт с больным COVID-19». Статистическая обра-

ботка проведена с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2019.

**Результаты и обсуждение.** Средний возраст рожениц составил  $31,3 \pm 6,1$  года, при этом старше 30 лет было 58,6 % женщин. Средний срок гестации составил  $38,6 \pm 1,1$  нед. Преждевременные роды имели место в 15,5 % случаев (при среднем показателе по РФ 5–10 %). Первые роды были у 32,8 % женщин, вторые – у 32,8 %, третьи – у 24,1 %, четвертые – у 10,3 %. Частота завершения беременности кесаревым сечением составила 32,8 % при среднем показателе по Республике Крым 22–24 %. Подтвержденную НКИ имели 86,2 % женщин, у 51,7 % выявлена внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония (в 20 % случаев сопровождалась дыхательной недостаточностью 1–2 степени). Из акушерской патологии выделялись: анемия легкой и средней степени – 39,7 % (при среднем показателе по данным ВОЗ 8–20 %), гестационная артериальная гипертензия – 20,7 % (при среднем показателе среди беременных в мире 10 %), гестационный пиелонефрит – 6,9 %, миома матки – 6,9 %, гестационный сахарный диабет – 5,2 %, умеренная преэклампсия – 3,4 %, многоводие – 3,4 %; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез был у 3,4 % женщин. Среди экстрагенитальной патологии наиболее часто встречались: варикозная болезнь нижних конечностей – 5,2 %, врожденные пороки сердца – 3,4 %, аутоиммунный тиреоидит – 3,4 %, хроническая обструктивная болезнь легких – 1,7 %.

Роды в связи с антенатальной гибелью плода имели место в 13,4 % случаев; средний срок гестации составил  $30,6 \pm 4,9$  нед. В одном случае потребовалось родоразрешение путем кесарева сечения. Средний возраст рожениц в этой группе составил  $30,5 \pm 0,7$  года. Первые роды были у 22 % рожениц, вторые – у 33 %, третьи – у 11 %, четвертые – у 22 %, пятые – у 11 %. Подтвержденную НКИ имели 77,8 % пациенток, а внегоспитальная пневмония с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени была выявлена у 77,8 %. Хроническая артериальная гипертензия и преэклампсия наблюдалась у 22,2 % женщин. Средняя масса тела плода составляла  $1556,3 \pm 528,4$  г, средний рост –

37,8±5,9 см. Увеличение частоты антенатальной гибели плода, вероятно, вызвано нарушением системы гемостаза (плацентарные микротромбозы) и длительной гипоксией у матери в связи с наличием внегоспитальной двусторонней полисегментарной пневмонии с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени (51,7 % выявленных пневмоний в группе живорожденных, где лишь 20 % сопровождалась дыхательной недостаточностью, против 77,8 % пневмоний с дыхательной недостаточностью в группе с антенатальной гибелью плода).

Средний гестационный возраст всех новорожденных составил 38,6±1,1 нед., преждевременные роды были у 15,5 % рожениц. За все время родилось 28 мальчиков и 31 девочка. Средний вес новорожденных составил 3285,5±574,5 г, средний рост – 52±3,7 см. При этом с массой менее 2500 г (низкая масса тела) родилось 5,2 % детей, более 4000 г (большой вес для гестационного возраста) – 3,4 %. Состояние по шкале Апгар расценено как критическое (тяжелая асфиксия, 1–3 балла) у 1,7 % новорожденных, средней степени тяжести (асфиксия средней степени, 4–6 баллов) – у 16,9 %, удовлетворительное (без асфиксии, 8–10 баллов) – у 81,4 %. Недоношенными по гестационному возрасту родились 15,2 % детей (при среднем показателе по РФ 8–11 %), а дыхательные расстройства, требующие инвазивной искусственной вентиляции легких, наблюдались у 3,4 % детей (при среднем показателе по данным Американской академии педиатрии 1–2 %). Первичная реанимация новорожденных в родильном зале (санация верхних дыхательных путей и вентиляция легких мешком Амбу) потребовалась в 18,6 % случаев (средний показатель по РФ – 13 %). Увеличение частоты дыхательных расстройств у новорожденных, возможно, связано с влиянием COVID-19 на организм матери: с прогрессирующей гипоксией (вызывает развитие дистресса плода и дыхательные расстройства после рождения) и выделением в кровь большого количества провоспалительных медиаторов (простагландины индуцируют преждевременную родовую деятельность).

Всем новорожденным проводилось исследование мазка из ротоглотки на наличие

рибонуклеиновых кислот SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции на 1, 3, 10 и 12-е сут, однако ни в одном случае наличие возбудителя НКИ у детей не подтвердилось. Вероятнее всего, это связано с тем, что все роженицы продолжали грудное вскармливание с соблюдением всех санитарно-гигиенических рекомендаций по профилактике инфицирования новорожденного COVID-19 и дети получали с грудным молоком материнские антитела класса G к S-пептиду SARS-CoV-2, что позволило создать иммунную защиту у новорожденного к инфекционному агенту.

Неонатальная желтуха встречалась в 83,1 % случаев (при среднем показателе в РФ 60 %), из них проведение фототерапии (сывороточный билирубин составил более 220 мкмоль/л, транскутанный билирубиновый индекс – более 200, 3–4-я степень по шкале Крамера) потребовалось в 77,5 % (при среднем показателе по России 40–50 %). Мы предполагаем, что увеличение частоты и интенсивности желтухи напрямую связано с действием цитокинов и гипоксемии матери на распад фетального гемоглобина у плода и увеличение сывороточного билирубина. Токсическая эритема наблюдалась у 79,6 % новорожденных (при среднем показателе в РФ 40–60 %), она спонтанно регрессировала в течение 1–2 нед. Конъюнктивиты новорожденных отмечались в 27,1 % случаев (при среднем показателе по данным Российской ассоциации детских офтальмологов 1–12 %), при этом после медикаментозного лечения (топические комбинации фторхинолонов с глюкокортикостероидами) выздоровление наступило во всех случаях в течение 1–2 нед. Инфекционные осложнения у новорожденных, вероятнее всего, вызваны проникновением простагландинов матери трансплацентарно в амниотическую жидкость и кровотока плода, что повлияло на развитие состояния относительного иммунодефицита у детей. Слабый сосательный и поисковый (Кусмауля) рефлексы определялись в 15,25 % случаев (при среднем показателе в РФ 10–13 %), что, вероятнее всего, также связано с влиянием цитокинов матери на центральную нервную систему плода и транзиторной гипоксией плода вследствие плацентарных микротром-

бозов и гипоксемии у матери. Однако данные рефлексы спонтанно восстановились в течение первой недели жизни детей без какой-либо терапии.

**Заключение.** Таким образом, новая коронавирусная инфекция при беременности способствует увеличению частоты преждевременных родов (на 106,7 %) и оперативного родоразрешения (на 42 %), развитию анемии легкой и средней степени (на 98,5 %), гестационной артериальной гипертензии (на 107 %). При COVID-19 значительно возрастает вероятность антенатальной гибели плода (13,4 % всех беременностей), риск развития которой повышает наличие двусторонней пневмонии с дыхательной недостаточностью у беременных. НКИ у роженицы значительно повышает риски рождения детей с недоношенностью (на 60 %), дыхательными расстройствами, требующими проведения инвазивной искусственной вентиляции легких (на 70 %), и увеличивает необходимость проведения первичной реанимации новорожденных (на 43 %). НКИ у

матери во время беременности влияет на физиологический процесс адаптации новорожденного: увеличивается частота и интенсивность неонатальной желтухи, потребность в проведении фототерапии возрастает на 55 %, увеличивается частота токсической эритемы (на 59,2 %), неонатальных конъюнктивитов (на 125,8 %) и транзиторного угнетения сосательного и поискового рефлексов (на 32,6 %).

Мы предполагаем, что данные осложнения беременности и родов связаны с патогенезом НКИ: взаимодействие S-белка SARS-CoV-2 с рецептором ангиотензинпревращающего фермента (развитие артериальной гипертензии, спазма маточных артерий), нарушение цепи гемостаза (сладж эритроцитов и нарушение целостности эндотелия сосудов приводят к микротромбозам в плаценте и маточных артериях) и гиперстимуляция цитокинового каскада (развитие ранней родовой активности в связи с повышением содержания простагландинов в крови и повреждение центральной нервной системы плода).

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

### Литература

1. *Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S.* Coronavirus infections – more than just the common cold. *JAMA.* 2020; 323 (8): 707–708. DOI: 10.1001/jama.2020.0757.
2. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly.* 2020; 2 (8): 113–122. DOI: 10.46234/ccdcw2020.032.
3. *Савельева Г.М., Серов Г.Т., Сухих В.Н.* Акушерство. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.; 2019. 1088.
4. *Gulersen Moti.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – related multisystem inflammatory syndrome in a pregnant woman. *Obstetrics and gynecology.* 2021; 137 (3): 418.
5. *Савельева Г.М., Серов Г.Т., Сухих В.Н.* Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. М.; 2019. 1008.
6. *Louchet Margaux.* Placental transfer and safety in pregnancy of medications under investigation to treat COVID-19. *American journal of obstetrics & gynecology MFM.* 2020: 100159.
7. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. RCOG. Version 13. London; 2021.
8. *Володин Н.Н., Буслаева Г.Н., Байбарина Е.Н.* Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. М.; 2019. 896.
9. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 от 07.05.2021. URL: <http://nasci.ru/?id=40123&download=1> (дата обращения: 10.10.2021).
10. *Kimberlin D.W., Stagno S.* Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More definitive evidence is needed. *JAMA.* 2020; 323 (18): 1788–1789. DOI: 10.1001/jama.2020.4868.
11. *Володин Н.Н., Вильниц А.А., Абасеева Т.Ю.* Неотложная педиатрия. Национальное руководство. М.; 2019. 832.

12. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Крючко Д.С. Неонатология. Клинические рекомендации. М.; 2019. 320.
13. American Academy of Pediatrics. FAQs: management of infants born to mothers with suspected or confirmed COVID-19. Accessed August 4, 2020. URL: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infantsborn-to-covid-19-mothers> (дата обращения: 10.10.2021).

Поступила в редакцию 23.11.2021; принята 28.02.2022.

#### Авторский коллектив

**Волошин Дмитрий Витальевич** – ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; врач инфекционного отделения № 2 инфекционного госпиталя, ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2». 295024, Россия, г. Симферополь, ул. 60-летия Октября, 30; e-mail: dimavvoloshin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1433-6504>.

**Румянцева Зоя Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: zoayarum@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1711-0210>.

**Глазков Илья Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; главный врач, ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2». 295024, Россия, г. Симферополь, ул. 60-летия Октября, 30; e-mail: rd2head@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7432-5161>.

**Сулима Анна Николаевна** – профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: dimavvoloshin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2671-6985>.

**Резниченко Наталья Анатольевна** – профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: dimavvoloshin@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3396-1046>.

**Москвина Виктория Олеговна** – студент, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: dimavvoloshin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-9853>.

#### Образец цитирования

Волошин Д.В., Румянцева З.С., Глазков И.С., Сулима А.Н., Резниченко Н.А., Москвина В.О. Перинатальные исходы у женщин с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 49–55. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-49-55.

## PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH COVID-19

D.V. Voloshin<sup>1, 2</sup>, Z.S. Romyantseva<sup>1</sup>, I.S. Glazkov<sup>1, 2</sup>,  
A.N. Sulima<sup>1</sup>, N.A. Reznichenko<sup>1</sup>, V.O. Moskvina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

<sup>2</sup> Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2, Simferopol, Russia

*COVID-19 pathogenesis has not been fully understood yet. However, the virus is known to enter the epithelial cells of the upper respiratory and gastrointestinal tracts, activating S-protein by angiotensin-converting enzyme 2. This process can significantly affect the pregnancy, childbirth and postpartum period.*

*The aim of the study is to analyze the impact of COVID-19 on pregnancy course and outcomes.*

*Materials and Methods.* The authors retrospectively analyzed case histories and surgical protocols of 67 pregnant women with confirmed and suspected COVID-19, and neonatal records of 59 newborns who were in contact with COVID-19 patients.

*Results.* Childbirth due to antenatal fetal death occurred in 13.4 % of cases, preterm births were observed in 15.5 %. Besides, 15.2 % of children were born prematurely by gestational age (the average rate for the Russian Federation is 8–11 %); invasive artificial lung ventilation was required in 3.4 % of newborns; primary neonatal resuscitation was performed in 18.6 % of cases. PCR examination of oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2 detection did not confirm the presence of COVID-19 causative agents. Neonatal jaundice was diagnosed in 83.1 % of cases (the average rate for the Russian Federation is 60 %). Phototherapy (serum bilirubin >220  $\mu\text{mol/l}$ , transcutaneous bilirubin index >200, Kramer scale score 3–4) was required in 77.5 % of such children (the average rate for Russia is 40–50 %).

*Conclusion.* The conducted study indicates a significant impact of COVID-19 on pregnancy course and outcomes: the risks of preterm birth, antenatal fetus death, and the need for primary neonatal resuscitation also increase.

**Key words:** COVID-19, pregnancy, preterm birth, antenatal fetal death, neonatal resuscitation.

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

## References

1. Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Coronavirus infections – more than just the common cold. *JAMA*. 2020; 323 (8): 707–708. DOI: 10.1001/jama.2020.0757.
2. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2 (8): 113–122. DOI: 10.46234/ccdcw2020.032.
3. Savel'eva G.M., Serov G.T., Sukhikh V.N. *Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo* [Obstetrics. National leadership]. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow; 2019. 1088 (in Russian).
4. Gulersen Moti. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – related multisystem inflammatory syndrome in a pregnant woman. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 137 (3): 418.
5. Savel'eva G.M., Serov G.T., Sukhikh V.N. *Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya* [Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology]. 4-e izd., pererab. i dop. Moscow; 2019. 1008 (in Russian).
6. Louchet Margaux. Placental transfer and safety in pregnancy of medications under investigation to treat COVID-19. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. 2020: 100159.
7. *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. RCOG*. Version 13. London; 2021.
8. Volodin N.N., Buslaeva G.N., Baybarina E.N. *Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie* [Neonatology. National leadership. Short edition]. Moscow; 2019. 896 (in Russian).
9. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)* [Interim Guidelines for Clinical Management of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)]. Versiya 11 ot 07.05.2021. Available at: <http://nasci.ru/?id=40123&download=1> (accessed: October 10, 2021).
10. Kimberlin D.W., Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More definitive evidence is needed. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1788–1789. DOI: 10.1001/jama.2020.4868.
11. Volodin N.N., Vil'nits A.A., Abaseeva T.Yu. *Neotlozhnaya pediatriya. Natsional'noe rukovodstvo* [Emergency pediatrics. National leadership]. Moscow; 2019. 832 (in Russian).
12. Volodin N.N., Degtyarev D.N., Kryuchko D.S. *Neonatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Neonatology. Clinical guidelines]. Moscow; 2019. 320 (in Russian).
13. American Academy of Pediatrics. *FAQs: management of infants born to mothers with suspected or confirmed COVID-19*. Accessed August 4, 2020. Available at: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infantsborn-to-covid-19-mothers> (accessed: October 10, 2021).

Received 23 November 2021; accepted 28 February 2022.

**Information about the authors**

**Voloshin Dmitriy Vital'evich**, Resident, Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7; Doctor, Department of Infectious Disease No. 2, Infectious Hospital, Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2. 295024, Russia, Simferopol, 60-letiya Oktyabrya St., 30; e-mail: dimavvoloshin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1433-6504>.

**Rumyantseva Zoya Sergeevna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Vice Head of the Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7; e-mail: zoyarum@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1711-0210>.

**Glazkov Il'ya Sergeevich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7; Chief Physician, Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2. 295024, Russia, Simferopol, 60-letiya Oktyabrya St., 30; e-mail: rd2head@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7432-5161>.

**Sulima Anna Nikolaevna**, Professor, Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7; e-mail: dimavvoloshin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2671-6985>.

**Reznichenko Natal'ya Anatol'evna**, Professor, Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7; e-mail: dimavvoloshin@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3396-1046>.

**Moskvina Viktoriya Olegovna**, Student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7; e-mail: dimavvoloshin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-9853>.

**For citation**

Voloshin D.V., Rumyantseva Z.S., Glazkov I.S., Sulima A.N., Reznichenko N.A., Moskvina V.O. Perinatal'nye iskhody u zhenshchin s novoy koronavirusnoy infektsiey COVID-19 [Perinatal outcomes in women with COVID-19]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 1: 49–55. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-49-55 (in Russian).

УДК 617-089.844

DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-56-64

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИМПРЕГНИРОВАННОЙ ПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИИ В АСПЕКТЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ГНОЙНОЙ ОСТЕОЛОГИИ

И.М. Ефремов, В.И. Мидленко

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

*В области гнойной хирургии использование костного цемента на основе полиметилметакрилата (ПММА) является общепризнанным. В научной литературе содержатся весьма противоречивые данные о физико-механических свойствах импрегнированной полимерной композиции, в частности о температуре процесса полимеризации ПММА и путях ее снижения, в т.ч. за счет введения антимикробных препаратов для профилактики и лечения инфекционных осложнений у пациентов после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате.*

*Цель исследования: оценить в эксперименте *in vitro* температуру экзотермической реакции полимеризации костного цемента на основе ПММА и возможные пути ее снижения.*

*Материалы и методы. Выполнено 8 серий опытов *in vitro*. В каждой серии после смешивания компонентов полимерной композиции изготавливали вручную диск диаметром 45–50 мм, толщиной 5–7 мм. Измерение температуры протекающей экзотермической реакции проводили на поверхности диска при помощи бесконтактного инфракрасного термометра ADA TempPro 300 в режиме постоянного сканирования.*

*Результаты. Температура экзотермической реакции полимеризации костного цемента на основе ПММА Synicet 1 составила  $92,8 \pm 1,6$  °C (*min* – 91,2 °C, *max* – 94,9 °C), а на основе Palacos®MV+G –  $92,7 \pm 1,2$  °C (*min* – 91,1 °C, *max* – 93,8 °C). Уменьшение количества мономера до 50 % от исходного значения (соотношение полимера и мономера 4:1) с одновременным добавлением препарата «Секстафаг» (10 мл) привело к резкому снижению температуры экзотермической реакции более чем на 30 °C.*

*Выводы. Одним из способов уменьшения температуры экзотермической реакции *in vitro* является изменение соотношения порошка полимера и жидкого мономера в сторону уменьшения количества вводимого в состав полимерной композиции мономера.*

**Ключевые слова:** костный цемент, бактериофаги, полиметилметакрилат, экзотермическая реакция.

**Введение.** В медицине использование костного цемента (КЦ) на основе полиметилметакрилата (ПММА) является общепризнанным. КЦ применяют в различных областях хирургии, в частности при эндопротезировании суставов, онкопротезировании, пункционной вертебропластике, краниопластике, костной пластике дефектов костей различной этиологии, костной патологии [1]. Одним из направлений использования КЦ на основе ПММА является гнойная остеология [2–9].

С целью импрегнации акрилового КЦ используют только термостабильные антибиотики, так как температура экзотермической реакции полимеризации достигает высоких

цифр, что может привести к инактивации антимикробного препарата [10, 11].

Согласно ГОСТ ISO 5833–2011 «Имплантаты для хирургии. Акрилцементы» (введен в действие 01.01.2013) температура экзотермической реакции полимеризации акрилового КЦ не должна превышать  $90 \pm 5$  °C. Однако в научной литературе встречаются весьма противоречивые данные о температуре процесса полимеризации акрилового КЦ различных коммерческих фирм. Так, Р.М. Тихилов и В.М. Шаповалов (2008) в руководстве по эндопротезированию тазобедренного сустава указывают данные о температуре полимеризации различных марок акрилового КЦ в интер-

вале от 36 до 69 °С [12]. Н.В. Загородний (2012) в монографии, посвященной эндопротезированию тазобедренного сустава, приводит данные о температуре экзотермической реакции, достигающей 120–140 °С и зависящей от различных факторов, в т.ч. от толщины цементной мантисы [13]. А.Е. Лоскутов и Е.В. Васильченко (2013), ссылаясь на зарубежных авторов, говорят о температуре полимеризации от 80 до 124 °С [14]. По сведениям Г.В. Куропаткина и И.Ф. Ахтямова (2014), температура экзотермической реакции на границе контакта «цемент – кость» составляет 60–80 °С [1]. А.Г. Самохин и соавт. (2018) приводят данные о «штатной» температуре экзотермической реакции полимеризации акрилового КЦ в 50–70 °С [15].

По мнению Н.К. Вознесенского и соавт. (2012), температура экзотермической реакции полимеризации ПММА, регистрируемая в центре полимерной композиции и зависящая от объема используемого ПММА, достигает  $123 \pm 2$  °С, температура губчатой костной ткани на границе «цемент – кость» –  $80 \pm 3$  °С, а на расстоянии (глубине) 2,5 мм от зоны контакта «цемент – кость» – 47,5 °С в течение более двух минут [16].

Однако в большинстве случаев авторы ссылаются на зарубежные исследования. Кроме того, несмотря на многочисленные возможности применения акрилового КЦ, в отечественной литературе крайне ограничено количество исследований, посвященных его физико-химическим свойствам.

**Цель исследования.** Оценить в эксперименте *in vitro* температуру экзотермической реакции полимеризации костного цемента на основе полиметилметакрилата и возможные пути ее снижения.

**Материалы и методы.** Проведена серия опытов *in vitro* с использованием КЦ на основе ПММА Synicem 1 (Франция), КЦ на основе ПММА Palacos®MV+G (Германия), одноразовой вакуумной системы для смешивания и введения костного цемента Synimix V (Франция), бесконтактного инфракрасного термометра ADA TemPro 300 (Китай), гигрометра психрометрического ВИТ-2 (Россия), коммерческого препарата бактериофагов

«Секстафаг» (серия П773, дата выпуска 08.2015, ФГУП «НПО Микроген», Россия), антибактериальных препаратов цефотаксим и гентамицин, секундомера электронного.

В ходе исследования проведены 8 серий по 4 опыта. В первой серии проводили ручное смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1 в стеклянной таре. Во второй серии – ручное смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1 с антибактериальным препаратом цефотаксим (масса препарата – 10 % от массы упаковки КЦ). В третьей серии проводили ручное смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1 с антибактериальным препаратом цефотаксим (20 % от массы упаковки КЦ). В четвертой серии – ручное смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1 с раствором антибиотика гентамицин (480 мг антибиотика). В пятой серии проводили ручное смешивание предварительно охлажденных до 5 °С компонентов упаковки КЦ Synicem 1. В шестой серии – ручное смешивание в стеклянной таре компонентов упаковки КЦ Synicem 1 с раствором коммерческого препарата бактериофагов «Секстафаг» (50 % от объема мономера). В седьмой серии – ручное смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1, но количество мономера было уменьшено на 50 % и составило 10 мл; дополнительно в полимерную композицию добавили раствор коммерческого препарата бактериофагов «Секстафаг» (10 мл). В восьмой серии экспериментов проводили ручное смешивание компонентов упаковки КЦ (40 г) Palacos®MV+G в стеклянной таре.

Исследования во всех сериях эксперимента проводили в операционной с температурой окружающей среды от 22,4 до 23 °С, измеряемой при помощи гигрометра психрометрического ВИТ-2. В каждой серии после смешивания компонентов полимерной композиции изготавливали вручную (лепили) диск диаметром 45–50 мм, толщиной 5–6 мм. Измерение температуры протекающей экзотермической реакции осуществляли на поверхности диска при помощи бесконтактного инфракрасного термометра ADA TemPro 300 в режиме постоянного сканирования, прибор был направлен перпендикулярно поверхности

диска и находился на расстоянии 30 см от его поверхности. При этом фиксировали максимальную температуру протекающей экзотермической реакции (°C).

Для статистической обработки результатов использовали компьютерный пакет Statistica for Windows 10.0. Данные представляли в зависимости от вида распределения: при нормальном распределении – в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение; при распределении, отличном от нормального, – в виде  $Me$  (ИКР), где  $Me$  – медиана, ИКР – интерквартильный размах (25 процентиль – 75 процентиль). Достоверность различий между параметрами определяли с помощью параметрического

критерия  $t$  Стьюдента для непарных переменных и непараметрического критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Средняя температура экзотермической реакции полимеризации КЦ на основе ПММА Synicem 1 составила  $92,8 \pm 1,6$  °C (min – 91,2 °C, max – 94,9 °C), на основе Palacos® MV+G –  $92,7 \pm 1,2$  °C (min – 91,1 °C, max – 93,8 °C) (табл. 1). В литературе приводятся данные о немедленном ожоге костной ткани при температуре 72 °C [1]. В связи с этим очевидно, что экзотермическая реакция полимеризации КЦ на основе ПММА, вероятнее всего, приведет к термическому ожогу костной ткани.

Таблица 1  
Table 1

**Температура экзотермической реакции полимеризации костного цемента, полученная в ходе исследования, °C**

**Temperature of exothermic reaction of bone cement polymerization, obtained during the study, °C**

Серия, № Series, No	Опыт № 1 Experiment No 1	Опыт № 2 Experiment No 2	Опыт № 3 Experiment No 3	Опыт № 4 Experiment No 4	Среднее значение в серии Series average
1	91,2	94,9	92,3	92,8	$92,8 \pm 1,6$
2	88,9	90,8	89,2	90,1	$89,8 \pm 0,9$
3	79,3	90	89,4	84	$85,7 \pm 5,0$
4	90,6	87,1	86,4	87,2	$87,8 \pm 1,9$
5	89,7	89,6	88,3	95,8	$90,9 \pm 3,4$
6	88,1	87,3	87,9	90,5	$88,5 \pm 1,4$
7	58,2	55,2	57,0	55,6	$56,5 \pm 1,3$
8	92,4	93,8	91,1	93,5	$92,7 \pm 1,2$

Добавление в состав полимерной композиции акрилового КЦ антибактериального препарата в виде порошка объемом 10 или 20 % от массы упаковки, или 12 мл раствора гентами-

цина, или 10 мл раствора бактериофагов приводит к снижению температуры экзотермической реакции полимеризации. Достоверное снижение среднего показателя температуры экзотер-

мической реакции полимеризации по сравнению с данными, полученными в 1-й серии экспериментов, наблюдалось во 2-й ( $92,8 \pm 1,6$  и  $89,8 \pm 0,9$  °C соответственно,  $p_{1-2}=0,004$ ), 3-й ( $92,8 \pm 1,6$  и  $85,7 \pm 5,0$  °C,  $p_{1-3}=0,04$ ), 4-й ( $92,8 \pm 1,6$  и  $87,8 \pm 1,9$  °C,  $p_{1-4}=0,004$ ) и 7-й ( $92,8 \pm 1,6$  и  $56,5 \pm 1,3$  °C,  $p_{1-7}<0,001$ ) сериях.

Также отмечалась тенденция к снижению среднего показателя температуры экзотермической реакции полимеризации в 5-й серии, однако отличия от данных 1-й серии были недостоверны ( $92,8 \pm 1,6$  и  $90,9 \pm 3,4$  °C,  $p_{1-5}=0,4$ ).

Таким образом, добавление антибактериальных препаратов: цефотаксима 10 и 20 % и гентамицина – приводит к снижению среднего показателя температуры экзотермической реакции полимеризации костного цемента на 3, 7 и 5 °C соответственно. Также отмечалось достоверное снижение среднего показателя температуры экзотермической реакции полимеризации костного цемента при добавлении коммерческого препарата бактериофагов «Секстафаг» на 4 °C и уменьшение на 36 °C при уменьшении количества мономера.

По литературным данным, одним из способов снижения температуры процесса полимеризации КЦ на основе ППМА является предварительное охлаждение его компонентов [1]. Однако в проведенном нами исследовании предварительное охлаждение компонентов КЦ на основе ПММА Synicem 1 до 5 °C (6-я серия исследования) привело к достоверному снижению среднего показателя температуры экзотермической реакции по сравнению с данными 1-й серии всего лишь на 4 °C ( $92,8 \pm 1,6$  и  $88,5 \pm 1,4$  °C соответственно,  $p_{1-6}=0,03$ ). В то же время предварительное охлаждение компонентов приводит к увеличению рабочего времени и времени застывания КЦ на основе ПММА. Предварительное охлаждение компонентов КЦ целесообразно проводить при неконтролируемой температуре в операционной, когда есть угроза раннего застывания полимерной композиции, а также при добавлении большого количества антибактериальных препаратов (вследствие срыва процесса полимеризации).

Не исключено, что предварительное охлаждение компонентов эндопротеза, армирующих элементов или специальных пресс-форм для изготовления антимикробных спейсеров будет способствовать снижению температуры полимеризации, однако это необходимо подтвердить экспериментально.

В литературе имеется указание на снижение температуры экзотермической реакции полимеризации КЦ при изменении соотношения мономера и полимера от 1:2 до 1:3 [1]. Согласно проведенному нами исследованию *in vitro* уменьшение количества мономера до 50 % от исходного (заводского) значения, когда соотношение полимера и мономера становится равным 4:1, с одновременным добавлением препарата «Секстафаг» (10 мл) приводит к резкому снижению температуры экзотермической реакции полимеризации: средний показатель температуры экзотермической реакции полимеризации в 7-й серии по сравнению с данными, полученными в 1-й серии, снижен на 36 °C.

При изготовлении антимикробных спейсеров необходимо знать температуру полимеризации КЦ *in vitro*, а не на границе «цемент – кость», так как процесс полимеризации протекает вне организма человека, и рассеивание тепловой энергии будет зависеть от окружающей среды. Приведен перечень термостабильных антибиотиков, которые можно добавлять в ПММА с целью придания полимерной композиции антимикробных свойств [17, 18].

Помимо этого, необходимо отметить выявленный эффект «вскипания» поверхности полимеризующейся массы при добавлении в КЦ 12 мл раствора антибиотика (гентамицина сульфат) или 10 мл раствора бактериофага (серия 4 и серия 5). Данный эффект отмечен при достижении максимальной температуры экзотермической реакции полимеризации и, вероятнее всего, обусловлен расширением, а возможно, и закипанием добавленных растворов антимикробных веществ. Однако выход газа с разрывом поверхности «диска» не происходит, хотя его поверхность деформируется (рис. 1).



**Рис. 1.** Внешний вид образцов костного цемента:

- А – застывшего костного цемента Synicem 1 без добавления антибактериальных препаратов;
- Б – застывшего костного цемента Synicem 1 с добавлением 480 мг раствора гентамицина (отмечается деформация поверхности);
- В – застывшего костного цемента Palacos®MV+G

**Fig. 1.** Bone cement samples:

- A – solid bone cement Synicem 1 without antibacterial drugs;
- B – solid bone cement Synicem 1 with 480 mg of gentamicin solution (surface deformation is observed);
- B – solid bone cement Palacos®MV+G

Это необходимо учитывать, так как возможно формирование «макрополостей» и нарушение механических свойств застывшей полимерной композиции. В результате чего

возможно разрушение спейсера, антимикробного покрытия штифта, «цементной мантии» эндопротеза или спейсера (рис. 2).



**Рис. 2.** Макрополость в застывшем костном цементе Synicem 1 (интрамедуллярный спейсер без армирования; формирование спейсера при помощи силиконовой трубки)

**Fig. 2.** Macrocavity in solid bone cement Synicem 1 (intramedullary spacer without reinforcement; spacer formation with silicone tube)

**Заключение.** Одним из способов уменьшения температуры экзотермической реакции *in vitro* является изменение соотношения порошка полимера и жидкого мономера в сторону уменьшения количества вводимого в со-

став полимерной композиции мономера. Полученные экспериментальные данные целесообразно учитывать в рутинной клинической практике для предупреждения развития инфекционных периоперационных осложнений.

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

### Литература

1. Куропаткин Г.В., Ахтямов И.Ф. Костный цемент в травматологии и ортопедии. 2-е изд., доп. и перераб. Казань; 2014. 188.
2. Ефименко Н.А., Грицюк А.А., Середа А.П., Давыдов Д.В., Самойлов А.С. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства в травматологии и ортопедии: использование антибиотиков в костном цементе. Инфекции в хирургии. 2009; 2: 15–27.
3. Иванов П.А., Соколов В.А., Бялик Е.И., Диденко О.А., Неведров А.В. Применение интрамедуллярных штифтов с активным антибактериальным покрытием при лечении тяжелых открытых переломов и их последствий. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009; 1: 13–18.
4. Пахомов И.А. Реконструктивно-пластическое хирургическое лечение хронического остеомиелита пяточной кости, осложненного коллапсом мягких тканей. Гений ортопедии. 2011; 3: 28–32.
5. Конев В.А., Божкова С.А., Нетьлько Г.И., Афанасьев А.В., Румакин В.П., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Парфеев Д.Г. Результаты применения фосфомицина для импрегнации остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита. Травматология и ортопедия России. 2016; 22 (2): 43–56. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-0-2-43-56.
6. Reinhard Schnettler, Hans-Ulrich Steinau. Septic Bone and Joint Surgery. 2010. 313.
7. Комаров Р.Н., Митрофанов В.Н., Новиков А.В., Королев С.Б. Тактика лечения инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава. Травматология и ортопедия России. 2016; 22 (4): 25–34. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-4-25-34.
8. Павлов В.В., Садовой М.А., Прохоренко В.М. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2015; 1: 116–128. DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-1-116-128.
9. Преображенский П.М., Божкова С.А., Каземирский А.В., Гончаров М.Ю. Результаты этапного лечения пациентов с перипротезной инфекцией после эндопротезирования коленного сустава. Травматология и ортопедия России. 2017; 23 (1): 98–107. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-1-98-107.
10. Божкова С.А., Новокшионова А.А., Конев В.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2015; 3 (77): 92–107. DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-3-92-107.
11. Григоричева Л.Г., ред. Инфекции опорно-двигательного аппарата. Основные принципы, профилактика, диагностика и лечение. Барнаул; 2017. 250.
12. Тихилов Р.М., Шаповалов В.М. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава. СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена; 2008. 324.
13. Загородний Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 704.
14. Лоскутов А.Е., Васильченко Е.В. Костный цемент в эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы). Літопис травматології та ортопедії. 2013; 1-2: 25–26.
15. Самохин А.Г., Козлова Ю.Н., Корнеев Д.В., Таранов О.С., Федоров Е.А., Павлов В.В., Морозова В.В., Тикунова Н.В. Экспериментальное исследование антибактериальной активности литического стафилококкового бактериофага rh20 и литического бактериофага синегнойной палочки rh57 при моделировании их импрегнации в ортопедические полимерные конструкции из полиметилметакрилата (костного цемента). Вестник Российской академии медицинских наук. 2018; 73 (1): 59–68. DOI: 10.15690/vgramn905.
16. Вознесенский Н.К., Богданов В.Н., Дорохович С.Д., Забарянский Ю.Г., Кураченко Ю.А., Матусевич Е.С., Левченко В.А., Мардынский Ю.С., Вознесенская Н.Н. Моделирование температурных полей в костной ткани позвонков при стабилизирующей вертебропластике. Радиационная онкология и ядерная медицина. 2012; 2: 37–45.

17. Тихилова Р.М., Божковой С.А., Шубнякова И.И., ред. Материалы Второй Международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции. СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена; 2019. 314.
18. Божкова С.А., Полякова Е.М., Афанасьев А.В., Лабутин Д.В., Ваганов Г.В., Юдин В.Е. Фосфомицин – возможности применения для локальной терапии перипротезной инфекции. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016; 18 (3): 104–112.

Поступила в редакцию 01.10.2021; принята 03.02.2022.

#### Авторский коллектив

**Ефремов Иван Михайлович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: efremov-im@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4625-8424>.

**Мидленко Владимир Ильич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kafsvmp@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4358-8484>.

#### Образец цитирования

Ефремов И.М., Мидленко В.И. Исследование физико-механических свойств импрегнированной полимерной композиции в аспекте клинического применения в гнойной остеологии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 56–64. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-56-64.

## STUDY OF PHYSICAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF POLYMER-IMPREGNATED COMPOSITION IN CLINICAL PURULENT OSTEOLOGY

I.M. Efremov, V.I. Midlenko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Bone cement, or PMMA (polymethyl methacrylate) is often used in purulent surgery. Scientific literature contains very contradictory data on the physical and mechanical properties of polymer-impregnated compositions, in particular, on the temperature of the PMMA polymerization process and the ways to reduce it, such as introduction of antimicrobial drugs for prevention and treatment of infectious complications in patients after injuries and musculoskeletal surgery.*

*The aim of the study is to conduct an in vitro experiment and to evaluate the temperature of the exothermic polymerization reaction of bone cement (PMMA) and possible ways to reduce it.*

*Materials and Methods. The authors conducted 8 series of experiments in vitro. In each series, a disk (45–50 mm in diameter, 5–7 mm thick) was made by hand after mixing the components of the polymer composition. The temperature of the ongoing exothermic reaction was measured on the disk surface using a non-contact infrared thermometer ADA TemPro 300 in a continuous scanning mode.*

*Results. The temperature of the exothermic polymerization reaction of PMMA Synicem 1-based bone cement was  $92.8 \pm 1.6$  °C (min 91.2 °C, max 94.9 °C), and Palacos®MV+G-based bone cement  $92.7 \pm 1.2$  °C (min 91.1 °C, max 93.8 °C). Reducing the monomer amount by 50 % (polymer / monomer ratio was equal to 4:1) and simultaneously introducing “Sextaphage” (10 ml) led to a sharp temperature decrease of the exothermic reaction by more than 30 °C.*

*Conclusions. One of the ways to reduce the temperature of the exothermic reaction in vitro is to change the ratio of polymer powder and liquid monomer, reducing the amount of monomer introduced into the polymer composition.*

**Key words:** bone cement, bacteriophages, polymethyl methacrylate, exothermic reaction.

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

## References

1. Kuropatkin G.V., Akhtyamov I.F. *Kostnyy tsement v travmatologii i ortopedii* [Bone cement in traumatology and orthopedics]. 2-e izd., dop. i pererab. Kazan'; 2014. 188 (in Russian).
2. Efimenko N.A., Gritsyuk A.A., Sereda A.P., Davydov D.V., Samoylov A.S. Profilaktika infektsiy oblasti khirurgicheskogo vmeshatel'stva v travmatologii i ortopedii: ispol'zovanie antibiotikov v kostnom tsemente [Prevention of surgical site infections in traumatology and orthopedics: Antibiotics in bone cement]. *Infektsii v khirurgii*. 2009; 2: 15–27 (in Russian).
3. Ivanov P.A., Sokolov V.A., Byalik E.I., Didenko O.A., Nevedrov A.V. Primenenie intramedullyarnykh shtiftov s aktivnym antibakterial'nym pokrytiem pri lechenii tyazhelykh otkrytykh perelomov i ikh posledstviy [Intramedullary nails with an active antibacterial coating in the treatment of severe open fractures and their after-effects]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2009; 1: 13–18 (in Russian).
4. Pakhomov I.A. Rekonstruktivno-plasticheskoe khirurgicheskoe lechenie khronicheskogo osteomielita pyatochnoy kosti, oslozhnennogo kollapsom myagkikh tkaney [Reconstructive and plastic surgical treatment of chronic calcaneal osteomyelitis complicated by soft tissue collapse]. *Geniy ortopedii*. 2011; 3: 28–32 (in Russian).
5. Konev V.A., Bozhkova S.A., Netyl'ko G.I., Afanas'ev A.V., Rumakin V.P., Polyakova E.M., Rukina A.N., Parfeev D.G. Rezul'taty primeneniya fosfomitsina dlya impregnatsii osteozameshchayushchikh materialov pri lechenii khronicheskogo osteomielita [Results of fosfomycin application for impregnation of bone replacement materials in the treatment of chronic osteomyelitis]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016; 22 (2): 43–56. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-0-2-43-56 (in Russian).
6. Reinhard Schnettler, Hans-Ulrich Steinau. *Septic Bone and Joint Surgery*. 2010. 313.
7. Komarov R.N., Mitrofanov V.N., Novikov A.V., Korolev S.B. Taktika lecheniya infektsionnykh oslozheniy posle endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava [Treatment of infectious complications after hip replacement]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016; 22 (4): 25–34. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-4-25-34 (in Russian).
8. Pavlov V.V., Sadovoy M.A., Prokhorenko V.M. Sovremennyye aspekty diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya patsientov s periproteznoy infektsiyey tazobedrennogo sustava (obzor literatury) [Modern aspects of diagnostic and surgical treatment of patients with hip periprosthetic infection (review)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2015; 1: 116–128. DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-1-116-128 (in Russian).
9. Preobrazhenskiy P.M., Bozhkova S.A., Kazemirskiy A.V., Goncharov M.Yu. Rezul'taty etapnogo lecheniya patsientov s periproteznoy infektsiyey posle endoprotezirovaniya kolennogo sustava [Results of two-staged reimplantation in patients with periprosthetic joint infection after knee arthroplasty]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2017; 23 (1): 98–107. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-1-98-107 (in Russian).
10. Bozhkova S.A., Novokshonova A.A., Konev V.A. Sovremennyye vozmozhnosti lokal'noy antibiotikoterapii periproteznoy infektsii i osteomielita (obzor literatury) [Current trends in local antibacterial therapy of periprosthetic infection and osteomyelitis (review)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2015; 3 (77): 92–107. DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-3-92-107 (in Russian).
11. Grigorieva L.G., red. *Infektsii oporno-dvigatel'nogo apparata. Osnovnye printsipy, profilaktika, diagnostika i lechenie* [Infections of the musculoskeletal system. Basic principles, prevention, diagnosis and treatment]. Barnaul; 2017. 250 (in Russian).
12. Tikhilov R.M., Shapovalov V.M. *Rukovodstvo po endoprotezirovaniyu tazobedrennogo sustava* [Guidelines for hip arthroplasty]. St. Petersburg: RNIITO im. R.R. Vredena; 2008. 324 (in Russian).
13. Zagorodniy N.V. *Endoprotezirovanie tazobedrennogo sustava. Osnovy i praktika: rukovodstvo* [Endoprosthetics of the hip joint. Fundamentals and practice: Manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 704 (in Russian).
14. Loskutov A.E., Vasil'chenko E.V. Kostnyy tsement v endoprotezirovanii tazobedrennogo sustava (obzor literatury) [Bone cement in hip arthroplasty (review)]. *Litopis travmatologii ta ortopedii*. 2013; 1-2: 25–26 (in Russian).
15. Samokhin A.G., Kozlova Yu.N., Korneev D.V., Taranov O.S., Fedorov E.A., Pavlov V.V., Morozova V.V., Tikunova N.V. Eksperimental'noe issledovanie antibakterial'noy aktivnosti liticheskogo stafilocokkovogo bakteriofaga ph20 i liticheskogo bakteriofaga sinegnoynoy palochki ph57 pri modelirovanii ikh impregnatsii v ortopedicheskie polimernye konstruksii iz polimetilmetakrilata (kostnogo tsementa) [Experimental study of the antibacterial activity of lytic staphylococcal aureus bacteriophage ph20 and lytic pseudomonas aeruginosa bacteriophage ph57 when modeling impregnation into poly (methylmetacrylate)]

- orthopedic implants (bone cement)]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2018; 73 (1): 59–68. DOI: 10.15690/vramn905 (in Russian).
16. Voznesenskiy N.K., Bogdanov V.N., Dorokhov S.D., Zabaryanskiy Yu.G., Kurachenko Yu.A., Matushevich E.S., Levchenko V.A., Mardynskiy Yu.S., Voznesenskaya N.N. Modelirovanie temperaturnykh poley v kostnoy tkani pozvonkov pri stabiliziruyushchey vertebroplastike [Modeling of temperature fields in vertebrae bone tissue under stabilizing vertebroplasty]. *Radiatsionnaya onkologiya i yadernaya meditsina*. 2012; 2: 37–45 (in Russian).
  17. Tikhilova R.M., Bozhkovoy S.A., Shubnyakova I.I., red. *Materialy Vtoroy Mezhdunarodnoy soglasitel'noy konferentsii po skeletno-myshechnoy infektsii* [Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Conference on Musculoskeletal Infection]. St. Petersburg: RNIITO im. R.R. Vredena; 2019. 314 (in Russian).
  18. Bozhkova S.A., Polyakova E.M., Afanas'ev A.V., Labutin D.V., Vaganov G.V., Yudin V.E. Fosfomitsin – vozmozhnosti primeneniya dlya lokal'noy terapii periproteznoy infektsii [Fosfomycin: Application for local therapy of periprosthetic infection]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2016; 18 (3): 104–112 (in Russian).

Received 01 October 2021; accepted 03 February 2022.

#### Information about the authors

**Efremov Ivan Mikhailovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology and Orthopedics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: efremov-im@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4625-8424>.

**Midlenko Vladimir Il'ich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology and Orthopedics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kafsvmp@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4358-8484>.

#### For citation

Efremov I.M., Midlenko V.I. Issledovanie fiziko-mekhanicheskikh svoystv impregirovannoy polimernoy kompozitsii v aspekte klinicheskogo primeneniya v gnoynoy osteologii [Study of physical and mechanical properties of polymer-impregnated composition in clinical purulent osteology]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2022; 1: 56–64. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-56-64 (in Russian).

# ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616-091.8

DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-65-74

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ РАЗВИТИЯ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

А.А. Сологуб, Е.В. Слесарева

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

Одним из факторов развития артериальной гипертензии является повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Предполагается актуальным исследование строения субкапсулярных и около мозговых нефронов с целью выявления их морфофункциональных особенностей в постнатальном онтогенезе.

Цель. Изучить возрастные особенности строения коркового вещества почки у детей в различных возрастных группах.

Материалы и методы. Исследование выполнено на аутопсийном материале почек, полученном от умерших пациентов в возрасте от 2 месяцев до 10 лет, не имевших сосудистых и ренопаренхиматозных заболеваний. Выделено шесть возрастных групп: 2–4 месяца, 6–9 месяцев, 10–12 месяцев, 3 года, 6 лет, 10 лет. Парафиновые микропрепараты готовили по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином. Определяли плотность расположения тел субкортикальных и около мозговых нефронов, площади клубочков, тел и мочевого пространства субкортикальных и около мозговых нефронов с помощью морфометрической программы Levenhik.

Результаты. В постнатальном онтогенезе происходит неравномерное созревание коркового вещества почек. Нефроны субкапсулярной зоны развиваются быстрее, с преимущественным ростом извитых канальцев на начальных этапах развития. Плотность расположения тел нефронов в около мозговой зоне ниже, чем в субкортикальной. Активный рост канальцев и стромы наблюдается с возраста 3 лет. К 10 годам плотность расположения корковых и около мозговых нефронов становится одинаковой, что соответствует строению почки взрослого. В онтогенезе тела и сосудистые клубочки около мозговых нефронов имеют большие размеры, нежели те же структуры субкапсулярных нефронов. Но мочевое пространство шире в субкапсулярных нефронах, что свидетельствует о более раннем их вовлечении в процесс мочеобразования. Значительное развитие сосудистых клубочков около мозговых нефронов свидетельствует об их преимущественной вовлеченности в процессы регуляции артериального давления путем синтеза ренина.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, нефрон, ренин, субкортикальные нефроны, около мозговые нефроны.

**Введение.** Изучение морфологии ткани почек в настоящий момент сохраняет свою актуальность [1] в связи с вовлеченностью почечных механизмов в развитие артериальной гипертензии и ростом числа больных гипертонией [2, 3]. Особенно тревожна современная тенденция к росту числа больных с артериальной гипертензией среди пациентов детского возраста [4]. Отмечается, что у пациентов детского возраста с меньшим врожденным количеством нефронов выше вероятность развития

данного заболевания в будущем [5]. Артериальная гипертензия, по данным экспертов ВОЗ, признана ведущим фактором, определяющим высокую смертность населения в современном обществе [6]. У больных артериальной гипертензией в 7 раз чаще возникает инсульт и в 3–4 раза чаще развивается ишемическая болезнь сердца [6] по сравнению с общей популяцией. Исследование, проведенное в США (2012), показало, что у 69 % больных, впервые перенесших инфаркт миокарда, 77 %

имеющих сердечную недостаточность и 77 % пациентов с инсультом в анамнезе присутствовала неконтролируемая артериальная гипертензия [7].

С другой стороны, в последние десятилетия наблюдается омоложение дебюта артериальной гипертензии, что значительно ухудшает качество жизни пациентов, приводит к ранней инвалидизации и росту смертности [8]. Так, по данным клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у детей» (пересмотр 2016 г.), среди хронических заболеваний детства распространенность артериальной гипертензии у детей и подростков в настоящее время уступает только распространенности астмы и ожирения [8]. Итоги многочисленных исследований показали высокую частоту встречаемости артериальной гипертензии среди детей и подростков, которая варьирует в пределах от 1 до 18 % обследованных. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в последнее время отмечен рост числа детей с повышенным АД, их количество в 2005 г. составляло 335,6 тыс. чел. (6,8 %) [8].

Одним из ведущих факторов развития и прогрессирования артериальной гипертензии является повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в т.ч. весомым является ее вклад в формирование эндотелиальной дисфункции [9]. Исходя из вышеизложенных фактов предполагается актуальным исследование возрастных особенностей строения субкортикальных и около мозговых нефронов с целью выявления морфофункциональных особенностей в различных возрастных группах и оценки вклада различных морфологических типов нефронов в процесс синтеза и секреции ренина.

**Цель исследования.** Изучить возрастные особенности строения коркового вещества почки у детей в различных возрастных группах, в частности изменение количества и площади сосудистых клубочков и почечных телец субкортикальных и около мозговых нефронов в ходе онтогенеза.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на аутопсийном материале почек, полученных от умерших пациентов в возрасте от 2 месяцев до 10 лет, не имевших каких-либо

выявленных сосудистых и ренопаренхиматозных заболеваний. Аутопсийный материал был распределен на шесть возрастных групп без половой привязки: 2 месяца, 6 месяцев, 10–12 месяцев, 3 года, 6 лет, 10 лет. В каждой возрастной группе было исследовано по 10 аутопатов.

Исследуемый материал фиксировался в нейтральном формалине, готовились парафиновые микропрепараты по стандартной гистологической методике и окрашивались гематоксилином и эозином, что позволяло визуализировать все структуры коркового и мозгового вещества для морфометрического исследования. Морфометрия проводилась с использованием исследовательского микроскопа Levenhuk, микрофотонасадки и комплекса программного обеспечения Levenhuk.

В ходе исследования проводился подсчет количества тел субкортикальных нефронов и количества около мозговых нефронов на единицу площади. За единицу площади было взято поле зрения при увеличении  $\times 10$ . Подсчитывались все тела нефронов, попавшие в поле зрения. Всего было взято 20 полей зрения в каждом препарате: 10 полей зрения для подкапсулярной зоны и 10 полей зрения для около мозговой зоны коркового вещества. Определялось общее количество тел нефронов на препарат и общее количество тел нефронов в зонах коркового вещества по отдельности. Проводилось измерение площадей клубочков и площадей тел субкортикальных и около мозговых нефронов с помощью стандартных инструментов программного обеспечения Levenhuk, а также вычислялась площадь мочевого пространства в телах нефронов в зависимости от их типа (площадь капсулы Боумена – Шумлянскогo) и возраста ребенка.

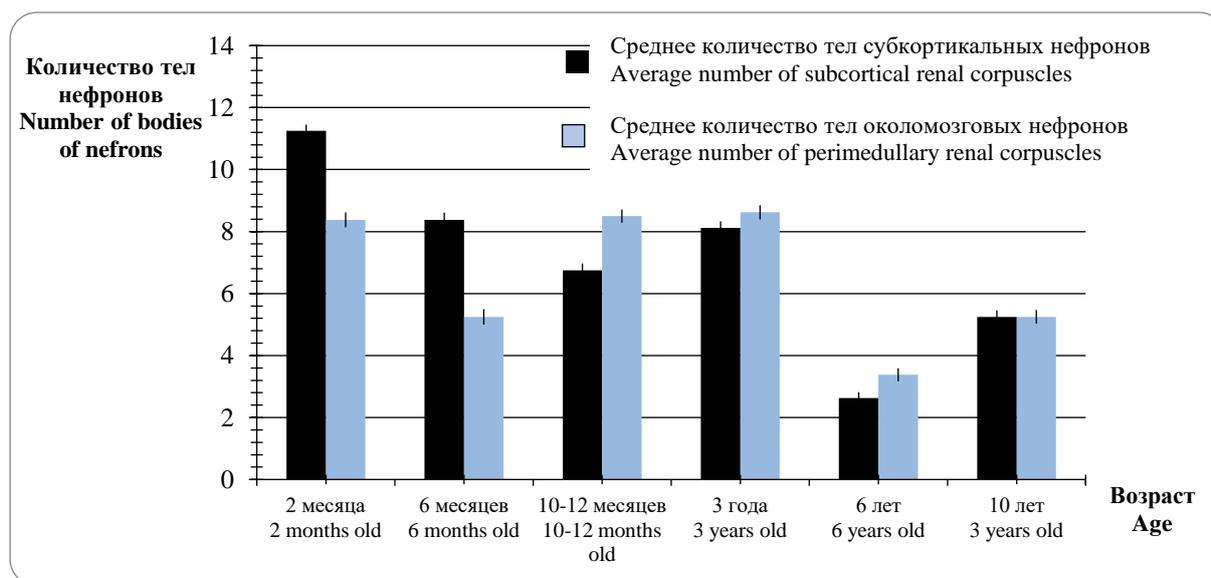
Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы Statistica 8.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро – Уилка). Для показателей с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента, для показателей, распределение которых не соответствовало нормальному, – критерий Манна – Уитни. Данные представлены в виде среднего арифметического значения

и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Значимыми считались отличия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При проведении макроскопического морфологического исследования и дальнейшего микроскопического изучения гистологических препаратов в ткани почек отсутствовали видимые повреждения и признаки патологии. Почки различ-

ных возрастных групп имели типичное строение для соответствующего детского возраста [9–16].

При анализе плотности расположения тел нефронов в подкапсулярной зоне коркового вещества и околomosговой зоне были выявлены некоторые особенности динамики в зависимости от возрастной группы (рис. 1, табл. 1).



**Рис. 1.** Плотность расположения тел нефронов в подкапсулярной и околomosговой зоне коркового вещества почек в зависимости от возраста

**Fig. 1.** Number of renal corpuscles in subcortical and perimedullary zones of the renal cortex depending on age

Таблица 1  
Table 1

**Среднее количество тел нефронов в ткани почек на единицу площади**  
**Average number of renal corpuscles in kidney tissue per unit area**

Показатель	2 месяца 2 months old	6 месяцев 6 months old	10–12 месяцев 10–12 months old	3 года 3 years old	6 лет 6 years old	10 лет 10 years old
Среднее количество субкортикальных нефронов Average number of subcortical nephrons	11,25±0,2	8,38±0,23	6,75±0,22	8,12±0,21	2,63±0,19	5,25±0,21
Среднее количество околomosговых нефронов Average number of perimedullary nephrons	9,81±0,24*	6,81±0,25*	7,62±0,21*	8,37±0,23	3,01±0,21	5,25±0,22

**Примечание.** \* – достоверность различий данных при сравнении количества тел нефронов в субкортикальной и околomosговой зонах ( $p \leq 0,05$ ).

**Note.** \* – the difference is significant when comparing the number of renal corpuscles in the subcortical and perimedullary zones ( $p \leq 0.05$ ).

Соотношение количества тел нефронов в подкапсулярной и околосозговой зонах коркового вещества почек у детей в возрастных группах 2 и 6 месяцев схоже: количество тел субкортикальных нефронов превышает количество тел околосозговых нефронов (рис. 1, табл. 1). В то же время количество тел нефронов в поле зрения как для подкапсулярной, так и для околосозговой зоны в возрасте 6 месяцев меньше, чем в возрасте 2 месяцев. Данный факт можно объяснить тем, что в этот период идет активное развитие канальцевого аппарата и стромы почки, количество же тел нефронов остается постоянным, что обуславливает снижение плотности расположения собственно тел нефронов в корковом веществе. Таким образом, часть тел нефронов может просто выпадать из поля зрения, «заменяясь» прочими структурами почки.

В возрасте 10–12 месяцев количество тел нефронов в поле зрения в околосозговой зоне возрастает относительно их количества в подкапсулярной зоне, а количество тел нефронов в подкапсулярной зоне продолжает относительно равномерно снижаться, как это было в возрастных группах 2 и 6 месяцев. Таким образом, в возрастной группе 10–12 месяцев наблюдается смена соотношения плотности расположения субкортикальных и околосозговых нефронов в сторону околосозговых нефронов. К трехлетнему возрасту плотность расположения околосозговых нефронов остается практически без изменений.

В возрастной группе 6 лет плотность расположения тел субкортикальных и околосозговых нефронов снижается при сохранении соотношения количества тел субкортикальных и околосозговых нефронов. Это свидетельствует о практически равномерном развитии канальцевого аппарата в период с 3 до 6 лет.

Плотность расположения тел субкортикальных и околосозговых нефронов стабилизируется к 10 годам жизни и достоверно не отличается ( $p \leq 0,05$ ) от аналогичного показателя в возрастной группе 6 лет. Таким образом, с 10–12 месяцев, когда происходит скачок количества тел околосозговых нефронов, и во всех последующих возрастных группах вплоть до 10 лет идет постепенное выравнивание соотношения

количества тел нефронов в подкапсулярной и околосозговой зонах коркового вещества.

На основании вышеописанных изменений можно сделать заключение о нелинейном развитии коркового вещества почек в возрасте от 2 месяцев до 10 лет со следующими тенденциями: в возрасте до полугода происходит преимущественное развитие стромы и канальцевого аппарата почек; до трех лет развитие стромы и канальцевого аппарата идет медленнее в субкортикальной зоне, в результате чего соотношение тел субкортикальных и околосозговых нефронов сближается с сохранением лидерства за мозговыми нефронами; до 6 лет соотношение тел субкортикальных и околосозговых нефронов остается без изменений, но усиливается формирование стромы и канальцевого аппарата почек; к 10 годам соотношение количества тел субкортикальных и мозговых нефронов выравнивается.

Результаты гистологического исследования площади тел нефронов, их клубочков и капсул в ткани почек представлены на рис. 2–4.

При анализе площади тел нефронов и их клубочков можно увидеть следующее: с 2 до 6 месяцев идет достаточно равномерный рост размеров тела нефрона и клубочка, при этом площадь тел околосозговых нефронов и площадь их клубочков чуть больше площади субкортикальных.

В возрастной группе 10–12 месяцев площадь тел околосозговых нефронов и их клубочков заметно уменьшается и становится меньше площади субкортикальных, что можно объяснить усиленным развитием субкортикальных нефронов в связи с их более активным вовлечением в процесс мочеобразования.

Аналогичная картина наблюдается и в возрасте 3 лет: тела мозговых нефронов и их клубочки по-прежнему имеют меньшую площадь в сравнении с корковыми, но большую в сравнении с анализируемыми параметрами в возрастной группе 10–12 месяцев.

В 6 и 10 лет соотношение площадей тел околосозговых и субкортикальных нефронов и соотношение площадей клубочков сформировало картину, аналогичную наблюдаемой в 2 и 6 месяцев.

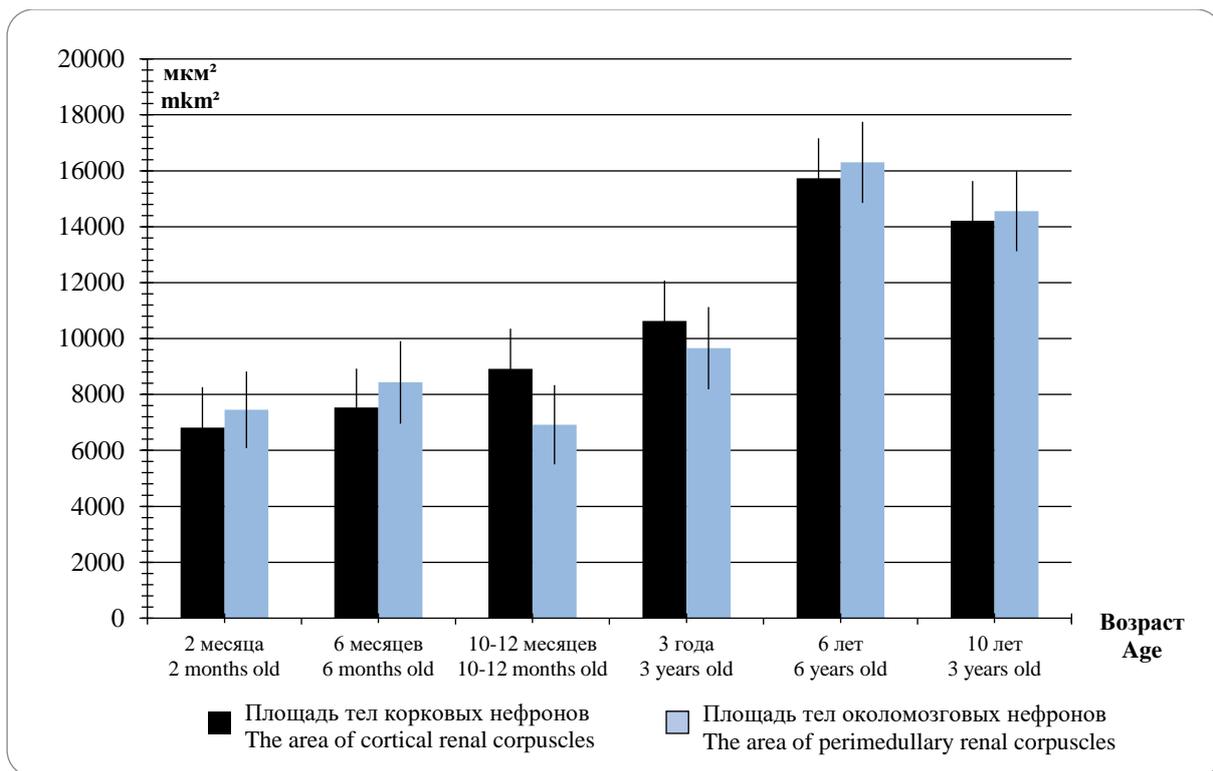


Рис. 2. Средняя площадь тел субкортикальных и около мозговых нефронов

Fig. 2. Average area of cortical and perimedullary nephrons

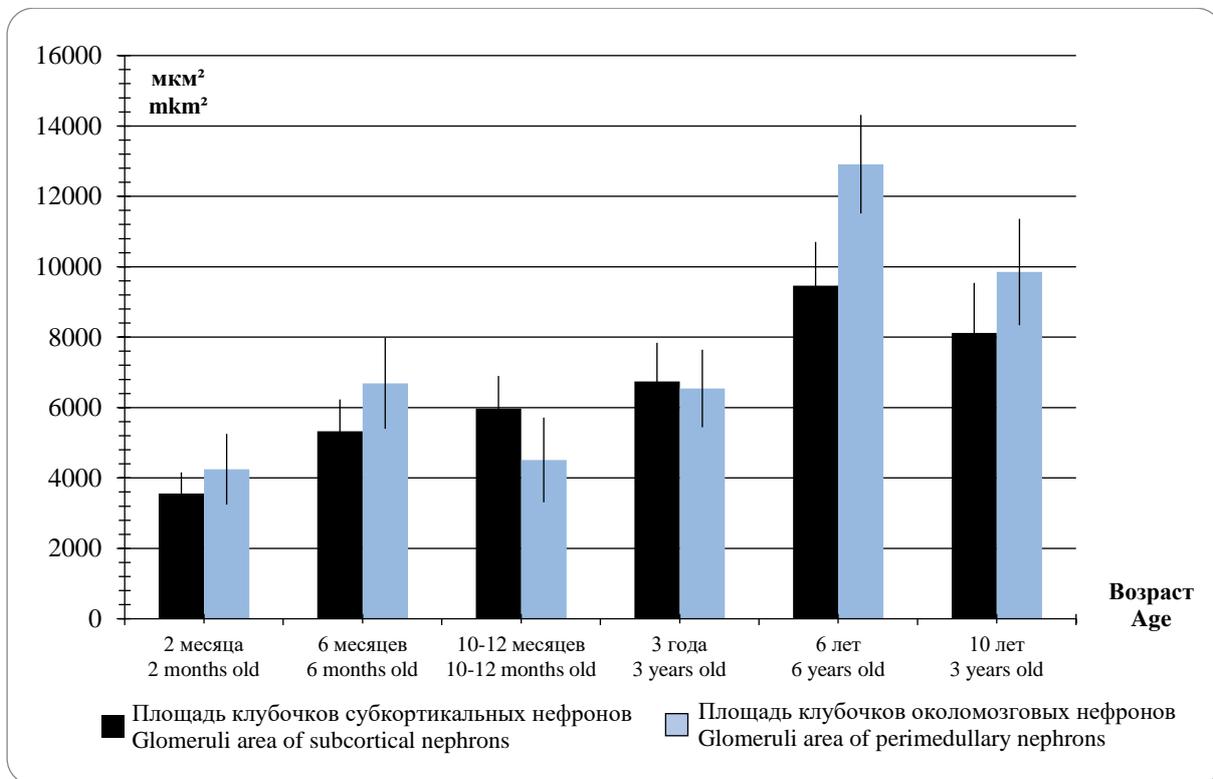
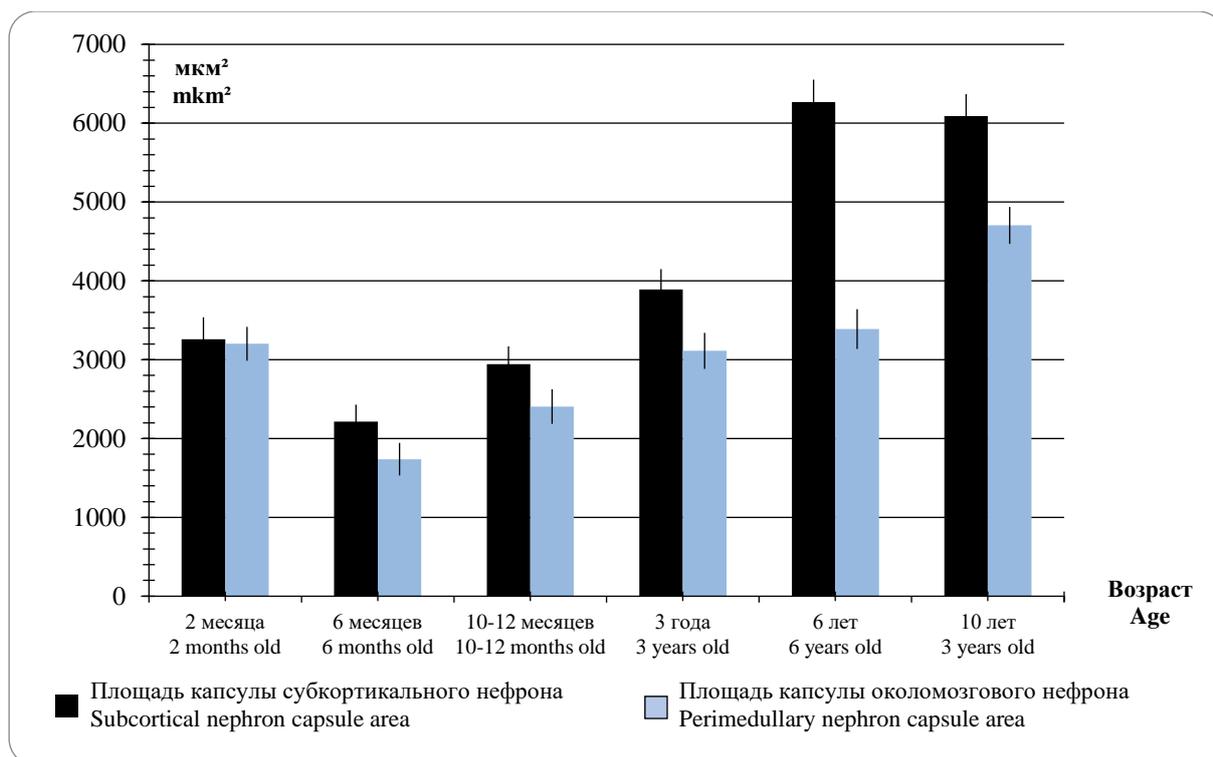


Рис. 3. Средняя площадь клубочков субкортикальных и около мозговых нефронов

Fig. 3. Average glomeruli area of subcortical and perimedullary nephrons



**Рис. 4.** Средняя площадь капсул субкортикальных и около мозговых нефронов

**Fig. 4.** Average capsule area of subcortical and perimedullary nephrons

В 2 месяца площадь капсулы около мозговых нефронов незначительно меньше площади капсулы субкортикальных. Но к 6 месяцам эта разница становится более очевидной, при этом площади капсул и субкортикальных, и около мозговых нефронов уменьшаются. Это можно объяснить тем, что клубочек в данном возрастном периоде растет чуть быстрее, нежели капсула.

В возрастных периодах 10–12 месяцев и 3 лет соотношение площадей тел субкортикальных и около мозговых нефронов не меняется, а сами площади капсул увеличиваются в соответствии с ростом нефронов. В возрасте 6 лет разница площадей капсул корковых и мозговых нефронов становится заметной. Меньшую площадь капсулы около мозговых нефронов помогают объяснить гистограммы площадей клубочков и нефронов: площадь клубочка около мозговых нефронов увеличилась больше, чем площадь клубочков субкортикальных нефронов, а площади тел нефронов в этот возрастной период отличаются не столь сильно.

Таким образом, в ходе постнатального онтогенеза происходит неравномерное, нелинейное созревание коркового вещества почек. Нефроны его субкапсулярной зоны развиваются быстрее с преимущественным ростом извитых канальцев на начальных этапах постнатального развития. Плотность расположения тел нефронов в около мозговой зоне с момента рождения ниже, чем в субкапсулярной. Активный рост канальцев и элементов стромы наблюдается только с возраста 3 лет. К 10-летнему возрасту плотность расположения тел корковых и около мозговых нефронов становится практически одинаковой, что, вероятно, свидетельствует о выравнивании процессов развития канальцевого аппарата почек на различных уровнях залегания.

С момента рождения и до 10 лет тела около мозговых нефронов и их сосудистые клубочки имеют большие размеры, чем тела и клубочки нефронов в субкапсулярной зоне. И в течение изученного промежутка времени происходит прогрессивное увеличение данных параметров. При анализе размеров моче-

вого пространства разных типов нефронов выявлена обратная тенденция: мочевое пространство (капсула Боумена – Шумлянско-го) имеет большую площадь в субкапсулярных нефронах, что свидетельствует о более раннем и значительном вовлечении корковых нефронов в процесс мочеобразования. В то же время значительное развитие сосудистых клубочков около мозговых нефронов может указывать на преимущественную вовлеченность этой части нефронов в процессы регуляции мочеобразования и артериального давления путем синтеза ренина эндокриноцитами, содержащимися в стенках приносящих, выносящих арте-

риол и интерстиции между петлями сосудистого клубочка.

#### Выводы:

1. В течение постнатального онтогенеза нефроны субкапсулярной зоны дифференцируются раньше около мозговых нефронов.
2. В возрастном периоде 0–10 лет размеры тел около мозговых нефронов превышают размеры тел субкапсулярных нефронов.
3. Преимущественное развитие сосудистых клубочков около мозговых нефронов свидетельствует о вовлеченности этих нефронов в процессы регуляции мочеобразования и артериального давления.

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

#### Литература

1. Praveen Kumar, Smita Gupta, Amar Jeet Mehta, Vivek Kumar Athwani. Kidney Size Assessment in Children with Severe Acute Malnutrition Under 5 Years of Age. A Comparative Stud. Journal of Pediatric Nephrology. 2021; 9 (3): 1–7. URL: <https://journals.sbmu.ac.ir/jpn/article/view/34122> (дата обращения: 21.07.2021). DOI: 10.22037/34122.
2. Mennuni S., Rubattu S., Pierelli G., Tocci G., Fofi C., Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. Journal of human hypertension. 2014; 28: 74–79. URL: <https://www.nature.com/articles/jhh201355#citeas> (дата обращения: 22.07.2021). DOI: 10.1038/2013.55.
3. Rossier B.C., Bochud M., Devuyst O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. Physiology (Bethesda). 2017; 32 (2): 112–125. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28202622> (дата обращения: 22.07.2021). DOI: 10.1152/physiol.00026.2016. PMID: 28202622.
4. Baracco R., Kamat D. Pediatric Nephrology. Pediatr. Ann. 2020; 49 (6): e248–e249. URL: <https://www.proquest.com/docview/2411102467> (дата обращения: 15.11.2021). DOI: 10.3928/19382359-20200520-03. PMID: 32520364.
5. Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (5): 166–173. URL: [https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/401?locale=ru\\_RU](https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/401?locale=ru_RU) (дата обращения: 15.11.2021). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-166-173.
6. Чазова И.Е. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. Вестник РАМН. 2013; 2: 5.
7. Veronique L. Roger, Alan S. Go, Donald M. Lloyd-Jones, Emelia J. Benjamin, Jarett D. Berry, William B. Borden, Dawn M. Bravata, Shifan Dai. Heart disease and Stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012; 125: 2–220.
8. Нурполатова С.Т., Эргашева З.У. Изучение особенностей распространения артериальной гипертензии в разных возрастных группах. Бюллетень науки и практики. 2018; 4 (3): 48–53. URL: <http://www.bulletennauki.com/nurpolatova-ergasheva> (дата обращения: 28.07.2021). DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
9. Мамбетова А.М., Инарокова А.М., Шабалова Н.Н. Активность ренин-альдостероновой системы и формирование артериальной гипертензии у больных с врожденным пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией. Нефрология. 2016; 20 (5): 30–35. URL: [https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/204?locale=ru\\_RU](https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/204?locale=ru_RU) (дата обращения: 30.07.2021).
10. Таболин В.А., Бельмер С.В., Османов И.М. Нефрология детского возраста. М.: Медпрактика; 2005. 712.
11. Эрман М.В. Нефрология детского возраста в схемах и таблицах: Справочное руководство. СПб.: Специальная литература; 1997. 414.

12. Лучанинова В.Н., Ни А.Н., Семешина О.В. Практическая нефрология детского возраста. Владивосток: Медицина ДВ; 2009.
13. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология. М.: Литтерра; 2010. 370.
14. Шумилов П.В., Петросян Э.К., Чугунова О.Л. Детская нефрология. М.: МЕДпресс-информ; 2021. 616.
15. Avner Ellis D., Harmon William E., Patrick Niaudet, Yoshikawa Norishige, Emma Francesco, Goldstein Stuart L. Pediatric Nephrology. Vol. 1. 7th edition. Champaign, IL: Springer Reference; 2016: 13–114.
16. Kher Kanwal, Schnaper William H., Greenbaum Larry A. Clinical pediatric nephrology. 3rd edition. Champaign, IL: CRC Press; 2020: 25–109.

Поступила в редакцию 15.10.2021; принята 18.11.2021.

#### Авторский коллектив

**Сологуб Антон Андреевич** – аспирант, ассистент кафедры морфологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: sologubrv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8412-5422>.

**Слесарева Елена Васильевна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой морфологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [gistology2@mail.ru](mailto:gistology2@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3159-9146>.

#### Образец цитирования

Сологуб А.А., Слесарева Е.В. Морфологическая оценка динамики развития коркового вещества почки в детском возрасте. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 65–74. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-65-74.

## MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF KIDNEY CORTICAL SUBSTANCE DEVELOPMENT IN CHILDHOOD

A.A. Sologub, E.V. Slesareva

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*One of the factors for arterial hypertension development is an increase in the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. It is supposed to be relevant to study the structure of subcortical and perimedullary nephrons in order to identify their morphofunctional characteristics in postnatal ontogenesis.*

*The aim of the study was to investigate the age-related characteristics of the renal cortex structure in children of different age groups.*

*Materials and Methods. The study was performed on the autopsy renal material obtained from children without any vascular and renoparenchymal diseases, who died at the age of 2 months – 10 years. Six age groups were identified: those who died at the age of 2–4 months, 6–9 months, 10–12 months, 3 years, 6 years, and 10 years. Paraffin microscope slides were prepared according to a standard method and stained with hematoxylin and eosin. The authors determined the number of subcortical and perimedullary renal corpuscles, cortical and perimedullary nephron area, glomeruli area of subcortical and perimedullary nephrons and their average capsule area using the Levenhuk morphometric program.*

*Results. In postnatal ontogenesis, uneven maturation of the cortical renal substance is observed. Initially, the nephrons of the subcapsular zone develop faster, with predominant growth of convoluted tubules. Nephron number in the perimedullary zone is lower than in the subcortical one. Active tubule and stroma growth is observed since the age of 3. By the age of 10, the number of subcortical and perimedullary nephrons becomes the same and corresponds to the kidney structure in adults. In ontogenesis, the corpuscles and vascular glomeruli of the pericerebral nephrons are larger than those of the subcapsular ones. However, the urinary space is wider in the subcapsular nephrons, which indicates their earlier involvement in the urination process. A significant development of the vascular glomeruli of the perimedullary nephrons indicates their predominant involvement in the processes of blood pressure regulation through renin synthesis.*

**Key words:** arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, nephron, renin, subcortical nephrons, perimedullary nephrons.

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

## References

1. Praveen Kumar, Smita Gupta, Amar Jeet Mehta, Vivek Kumar Athwani. Kidney Size Assessment in Children with Severe Acute Malnutrition Under 5 Years of Age. A Comparative Stud. *Journal of Pediatric Nephrology*. 2021; 9 (3): 1–7. Available at: <https://journals.sbm.ac.ir/jpn/article/view/34122> (accessed: July 21, 2021). DOI: 10.22037/34122.
2. Mennuni S., Rubattu S., Pierelli G., Tocci G., Fofi C., Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *Journal of human hypertension*. 2014; 28: 74–79. Available at: <https://www.nature.com/articles/jhh201355#citeas> (accessed: July 07, 2021). DOI: 10.1038/2013.55.
3. Rossier B.C., Bochud M., Devuyst O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology (Bethesda)*. 2017; 32 (2): 112–125. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28202622> (accessed: July 22, 2021). DOI: 10.1152/physiol.00026.2016. PMID: 28202622.
4. Baracco R., Kamat D. Pediatric Nephrology. *Pediatr. Ann.* 2020; 49 (6): e248–e249. Available at: <https://www.proquest.com/docview/2411102467> (accessed: November 15, 2021). DOI: 10.3928/19382359-20200520-03. PMID: 32520364.
5. Safina A.I., Abdullina G.A., Daminova M.A. Stanovlenie funktsiy pochek u detey, rodivshikhsya prezhdevremenno [The formation of renal function in children born prematurely]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61 (5): 166–173. Available at: [https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/401?locale=ru\\_RU](https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/401?locale=ru_RU) (accessed: November 15, 2021). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-166-173 (in Russian).
6. Chazova I.E. Itogi realizatsii Federal'noy tselevoy programmy po profilaktike i lecheniyu arterial'noy gipertenzii v Rossii v 2002–2012 gg [Results of the implementation of the Federal Target Program for the Prevention and Treatment of Arterial Hypertension in Russia in 2002–2012]. *Vestnik RAMN*. 2013; 2: 5 (in Russian).
7. Veronique L. Roger, Alan S. Go, Donald M. Lloyd-Jones, Emelia J. Benjamin, Jarett D. Berry, William B. Borden, Dawn M. Bravata, Shifan Dai. Heart disease and Stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125: 2–220.
8. Nurpolatova S.T., Ergasheva Z.U. Izuchenie osobennostey rasprostraneniya arterial'noy gipertenzii v raznykh vozrastnykh gruppakh [The study of the characteristics of the arterial hypertension spread in different age groups]. *Bulleten' nauki i praktiki*. 2018; 4 (3): 48–53. Available at: <http://www.bulleten-nauki.com/nurpolatova-ergasheva> (accessed: 28.07.2021). DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046 (in Russian).
9. Mambetova A.M., Inarokova A.M., Shabalova N.N. Aktivnost' renin-al'dosteronovoy sistemy i formirovaniye arterial'noy gipertenzii u bol'nykh s vrozhdennym puzyrno-mochetochnikovym reflyuksom i reflyuks-nefropatией [Activity of the renin-aldosterone system and arterial hypertension development in patients with congenital vesicoureteral reflux and reflux nephropathy]. *Nefrologiya*. 2016; 20 (5): 30–35. Available at: [https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/204?locale=ru\\_RU](https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/204?locale=ru_RU) (accessed: 30.07.2021) (in Russian).
10. Tabolin V.A., Bel'mer S.V., Osmanov I.M. *Nefrologiya detskogo vozrasta* [Childhood nephrology]. Moscow: Medpraktika; 2005. 712 (in Russian).
11. Erman M.V. *Nefrologiya detskogo vozrasta v skhemakh i tablitsakh: Spravochnoe rukovodstvo* [Pediatric nephrology in charts and tables: Reference guide]. St. Petersburg: Spetsial'naya literatura; 1997. 414 (in Russian).
12. Luchaninova V.N., Ni A.N., Semeshina O.V. *Prakticheskaya nefrologiya detskogo vozrasta* [Practical pediatric nephrology]. Vladivostok: Meditsina DV; 2009 (in Russian).
13. Loymann E., Tsygin A.N., Sarkisyan A.A. *Detskaya nefrologiya* [Child nephrology]. Moscow: Litterra; 2010. 370 (in Russian).
14. Shumilov P.V., Petrosyan E.K., Chugunova O.L. *Detskaya nefrologiya* [Child nephrology]. Moscow: MEDpress-inform; 2021. 616 (in Russian).
15. Avner Ellis D., Harmon William E., Patrick Niaudet, Yoshikawa Norishige, Emma Francesco, Goldstein Stuart L. *Pediatric Nephrology*. Vol. 1. 7th edition. Champaign, IL: Springer Reference; 2016: 13–114.
16. Kher Kanwal, Schnaper William H., Greenbaum Larry A. *Clinical pediatric nephrology*. 3rd edition. Champaign, IL: CRC Press; 2020: 25–109.

**Information about the authors**

**Sologub Anton Andreevich**, Post-graduate Student, Teaching Assistant, Chair of Morphology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [sologubrv@mail.ru](mailto:sologubrv@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8412-5422>.

**Slesareva Elena Vasil'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Morphology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [gistology2@mail.ru](mailto:gistology2@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3159-9146>.

**For citation**

Sologub A.A., Slesareva E.V. Morfologicheskaya otsenka dinamiki razvitiya korkovogo veshchestva pochki v detskom vozraste [Morphological assessment of kidney cortical substance development in childhood]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2022; 1: 65–74. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-65-74 (in Russian).

УДК 612.17+612.8+612.2

DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-75-86

## ПОВЫШЕНИЕ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Г. Пенжоян<sup>1, 2</sup>, Г.А. Пенжоян<sup>1, 2</sup>, С.К. Ахеджак-Нагузе<sup>2</sup>,  
В.Г. Абушкевич<sup>2</sup>, А.В. Бурлуцкая<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»

Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия;

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

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия

*В реабилитационном периоде после оперативного лечения злокачественных новообразований (ЗНО) предстательной железы у мужчин повышается тревожность, развивается эректильная дисфункция. Это способствует формированию психоэмоционального стресса.*

*Цель работы – оценить влияние транскраниальной электростимуляции (ТЭС) на стрессоустойчивость в реабилитационном периоде после различных типов оперативного лечения ЗНО предстательной железы.*

*Материалы и методы. У 124 мужчин спустя 6 мес. после операции по поводу ЗНО простаты определяли уровень тревожности, наличие эректильной дисфункции. Пациенты были разделены на группы по типам оперативного вмешательства: 1-я группа (n=24) – высокочастотная фокусированная ультразвуковая терапия (high-intensity focused ultrasound, HIFU); 2-я группа (n=50) – радикальная лапароскопическая простатэктомия; 3-я группа (n=50) – радикальная лапаротомическая простатэктомия. Сывороточную концентрацию адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, адреналина, интерлейкинов классов 1 и 2 (ИЛ-1, ИЛ-2) и уровень стрессоустойчивости согласно тестам Н.В. Кириевой и Н.В. Рябчиковой, Т. Холмса и Р. Райха, С. Коухена и Г. Виллиансона, «Прогноз» определяли дважды: до и после курса ТЭС.*

*Результаты. Эректильная дисфункция спустя 6 мес. после операции выявлена у 37 пациентов после радикальной простатэктомии: 17 пациентов 2-й группы и 20 пациентов 3-й группы, в 1-й группе (HIFU) эрекция восстановилась у всех пациентов. Снижение стрессоустойчивости обнаружено у всех пациентов независимо от типа оперативного вмешательства и выраженности функциональных нарушений. После проведения курса ТЭС определено достоверное снижение уровня АКТГ, кортизола, ИЛ-1, ИЛ-2 ( $p < 0,05$ ). По данным всех использованных тестов отмечено достоверное повышение стрессоустойчивости независимо от типа выполненного оперативного вмешательства ( $p < 0,001$ ).*

*Выводы. По частоте развития функциональных нарушений в реабилитационном периоде HIFU имеет преимущества перед радикальной простатэктомией независимо от оперативного доступа. Выполнение ТЭС спустя 6 мес. после операции достоверно снижает у пациентов уровень гормонов стресса и интерлейкинов в сыворотке крови; повышает стрессоустойчивость независимо от типа оперативного вмешательства и наличия функциональных нарушений. ТЭС может быть рекомендована в реабилитационном периоде всем пациентам после оперативного лечения ЗНО предстательной железы.*

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, стрессоустойчивость, транскраниальная электростимуляция, радикальная простатэктомия, высокочастотная фокусированная ультразвуковая терапия.

**Введение.** Выбор метода лечения пациента со злокачественным новообразованием предстательной железы определяется распространенностью процесса, наличием высоко-

технологичного оборудования (роботизированной установки (Да Винчи) для лапароскопического доступа, установки Sonablate-500 для высокочастотного сфокусированного ульт-

тразвукового лечения (high-frequency focused ultrasound treatment, HIFU)); необходимостью и возможностью выполнения дистанционной (наружной) либо внутритканевой лучевой терапии, криотерапии и др. [1].

Более эффективными являются нервосберегающие вмешательства [2, 3]. Исследования подтверждают преимущества высокоинтенсивного фокусированного ультразвука для лечения рака простаты. HIFU – значительно менее инвазивная и травматичная процедура, чем простатэктомия, в результате снижаются риски серьезных осложнений. Пациент выписывается из клиники в день проведения процедуры или на следующий день. Вероятность повреждения окружающих тканей и нервных сплетений (вероятность развития мочеполовых расстройств) при проведении HIFU намного ниже, чем при радикальной операции или криотерапии [4].

Тем не менее при любом виде оперативного вмешательства на предстательной железе мужчины испытывают психоэмоциональный стресс, обусловленный эректильной дисфункцией, проблемами, связанными с расстройством мочеиспускания, бесплодием, у них возникают нарушения эмоциональной, когнитивной, поведенческой и мотивационной сфер деятельности [5–8].

Актуальна разработка и исследование различных методик повышения стрессоустойчивости в рамках реабилитации после оперативного лечения. Одним из эффективных методов повышения стрессоустойчивости является транскраниальная электростимуляция (ТЭС) [9].

**Цель исследования.** Оценить влияние транскраниальной электростимуляции на стрессоустойчивость пациентов после различных вариантов оперативного лечения ЗНО предстательной железы.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в 2020–2021 гг. Обследовались 124 пациента урологического отделения № 2 ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» г. Краснодара в период реабилитации после оперативного лечения ЗНО предстательной железы: методом HIFU – 24 чел. (1-я группа); методом радикальной лапароскопической

простатэктомии – 50 чел. (2-я группа); методом радикальной лапаротомической простатэктомии – 50 чел. (3-я группа). Исследование было одобрено этическим комитетом больницы (протокол № 2 от 08.07.2020). У пациентов было получено информированное согласие на участие.

Критериями включения в исследование явились 6-месячный интервал после оперативного лечения, согласие пациента на участие; критериями исключения – прогрессирование злокачественного процесса, подтвержденное данными ПСА, МРТ, ТРУЗИ; наличие противопоказаний к выполнению ТЭС.

В рамках исследования наряду с обследованием в соответствии с приказом «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «урология» № 907н от 12 ноября 2012 г. (определением уровня простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови, трансректальным ультразвуковым исследованием (ТРУЗИ), магнитно-резонансной томографией (МРТ) органов таза, урофлоуметрией) пациентам проводили оценку субъективного уровня тревожности по тесту Спилберга – Ханина [10], простатических симптомов по Международному индексу эректильной функции (МИЭФ-5), простатических симптомов и качества жизни по Международной шкале оценки простатических симптомов (International Prostatic Symptom Score – Quality of Life, I-PSS – QoL). Стрессоустойчивость оценивали тестами Н.В. Киршевой и Н.В. Рябчиковой [11], Т. Холмса и Р. Райха [12], С. Коухена и Г. Виллиансона [13], «Прогноз» [14]. Сывороточный уровень адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, адреналина, интерлейкинов классов 1 и 2 (ИЛ-1, ИЛ-2) определяли по стандартной методике. Оценку стрессоустойчивости и концентрации гормонов и интерлейкинов в сыворотке крови осуществляли дважды: до и после курса ТЭС.

Всем пациентам выполнялась транскраниальная электростимуляция при помощи аппарата «ТРАНСАИР-02» (г. Ярославль) по следующей методике. В положении пациентов лежа на спине или сидя фиксировали электроды к коже головы в области лобных костей

и в проекции сосцевидных отростков височных костей. Генерировали монополярные импульсы силой тока до 2,0 мА в течение 30 мин. Курс состоял из 5 сеансов, которые проводили в вечернее время (с 18.00 до 22.00) через день. Противопоказаниями к выполнению ТЭС являлись: наличие электрокардиостимулятора, судорожные припадки и психические расстройства в анамнезе, манифестный тиреотоксикоз, сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, кожные заболевания/дефекты в области наложения электродов.

Статистический анализ проводился с использованием пакета Statistica 10,0. Данные проверяли на нормальность распределения тестом Колмогорова – Смирнова. Статистическое сравнение данных в группах с нормальным распределением выполняли с помощью

параметрического t-теста Стьюдента. Сравнение средних значений в группах данных, не подчиняющихся нормальному распределению, выполняли с помощью непараметрического теста Манна – Уитни. Определяли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего арифметического (m). За критерий значимости принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Возраст пациентов составил 45–66 лет. Группы по среднему возрасту не различались ( $p > 0,05$ ), что исключало возрастзависимую эректильную дисфункцию.

Распределение пациентов по уровню тревожности, определяемому по тесту Спилберга – Ханина, после различных типов оперативного вмешательства представлено в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1

### Уровень тревожности после различных типов операции на простате

#### Anxiety level after different types of prostate surgery

Уровень тревожности Anxiety level	Группа 1 (n=24) Group 1 (n=24)		Группа 2 (n=50) Group 2 (n=50)		Группа 3 (n=50) Group 3 (n=50)	
	N	%	N	%	N	%
Низкий Low	16	66,7	16	32	18	36
Умеренный Moderate	8	33,3	34	68	32	64

У мужчин после малоинвазивного лечения методом HIFU чаще отмечался низкий уровень тревожности в сравнении с различными вариантами радикальной простатэктомии (лапароскопической и лапаротомической) (табл. 1). Однако статистическая обработка не выявила достоверной разницы по уровню тревожности между группами.

Анализ эректильной функции показал, что через 6 мес. после операции методом HIFU эректильная функция восстановилась у всех пациентов. Причем у 16 чел. (66,7 %) Международный индекс эректильной функции был равен  $23,8 \pm 0,1$  балла. Это свидетельствует о том, что состояние эрекции соответствует норме. Индекс оценки качества жизни Quality

of life (QOL) у них был равен  $0,9 \pm 0,1$  балла, что соответствует хорошему качеству жизни. У 8 пациентов Международный индекс эректильной функции составил  $18,2 \pm 0,3$  балла, что указывает на эректильную дисфункцию легкой степени. Индекс оценки качества жизни QOL составил  $2,1 \pm 0,2$  балла, что соответствует удовлетворительному качеству жизни [15].

Через 6 мес. после выполнения радикальной лапароскопической простатэктомии с нервосбережением эректильная функция возобновилась у 33 мужчин. У 17 пациентов, которым операция выполнена без нервосбережения, имела место эректильная дисфункция (табл. 2).

После выполнения радикальной простатэктомии лапаротомическим подходом с нервосбережением эректильная функция возобновилась у 30 мужчин. У 20 пациентов, у которых нервосбережения не происходило, имела место эректильная дисфункция (табл. 2).

Всего низкий уровень эректильной дисфункции спустя 6 мес. после операции имел место у 37 из 124 мужчин. Наши данные о частоте эректильной дисфункции при отсутствии нервосбережения при простатэктомии согласуются с литературными [15].

Таблица 2  
Table 2

**Показатели эректильной функции у мужчин после радикальной простатэктомии, выполненной лапароскопически и лапаротомически, M±m**

**Indicators of erectile function in men after laparoscopic and laparotomic radical prostatectomy, M±m**

Показатели Indicators	Операция с нервосбережением Nerve-sparing surgery	Операция без нервосбережения Non-nerve sparing surgery
<b>После простатэктомии, выполненной лапароскопически After laparoscopic prostatectomy</b>		
	<b>N=33</b>	<b>N=17</b>
Международный индекс эректильной функции International index of erectile function	18,1±0,9	5,1±0,2*
Степень эректильной дисфункции Erectile dysfunction	Дисфункция легкой степени Mild dysfunction	Выраженная эректильная дисфункция Severe erectile dysfunction
<b>После простатэктомии, выполненной лапаротомически After laparotomic prostatectomy</b>		
	<b>N=30</b>	<b>N=20</b>
Международный индекс эректильной функции International index of erectile function	17,2±0,8	5,0±0,2*
Степень эректильной дисфункции Erectile dysfunction	Дисфункция легкой степени Mild dysfunction	Выраженная эректильная дисфункция Severe erectile dysfunction

**Примечание.** \* – различия между подгруппами в зависимости от наличия нервосбережения достоверны (p<0,001).

**Note.** \* – differences by subgroups depending on nerve-sparing surgery are significant (p<0,001)

Разница между группами в восстановлении эректильной функции после операции в зависимости от оперативного доступа при радикальной простатэктомии была недостоверна. В то же время нервосбережение достоверно влияло на восстановление функции половой системы спустя 6 мес. после операции.

Оценка стрессоустойчивости выполня-

лась всем пациентам до и после курса ТЭС. Для повышения объективности выполнялось тестирование по нескольким независимым методикам с балльной оценкой результатов. Полученные данные указывают на достоверное повышение стрессоустойчивости после 5 сеансов ТЭС независимо от вида тестирования (p<0,001) (табл. 3).

Таблица 3  
Table 3Уровни стрессоустойчивости до и после транскраниальной электростимуляции, М±m  
Stress vulnerability before and after transcranial electrical stimulation (tES)

Уровни стрессоустойчивости Stress vulnerability	До ТЭС Before tES	После ТЭС After tES
<b>Оценка по методу Н.В. Киршевой, Н.В. Рябчиковой</b> Estimation by N.V. Kirsheva, N.V. Ryabchikova test		
Низкий Low	N=0	N=0
Средний Middle	N=56 37,4±0,5	N=0
Высокий High	N=68 31,2±0,4	N=124 28,0±0,5*
<b>Оценка по методу Т. Холмса, Р. Райха</b> Estimation by T. Holmes, R. Rahe stress scale		
Низкий Low	N=44 361,3±13,2	N=0
Средний Moderate	N=41 242,7±7,0	N=50 247,4±6,2
Высокий High	N=39 172,2±2,2	N=74 164,5±1,9*
<b>Оценка по методу «Прогноз»</b> Estimation by “Prognosis” method		
Низкий Low	N=58 25,0±0,9	N=10 18,9±0,3*
Средний Moderate	N=42 16,0±0,2	N=22 14,0±0,3*
Высокий High	N=24 11,8±0,2	N=92 8,7±0,6*
<b>Оценка по методу С. Коухена, Г. Виллиансона</b> Estimation by S. Cohen, G. Williamson test		
Удовлетворительный Satisfactory	N=66 12,6±0,5	N=44 7,0±0,3*
Хороший Good	N=58 11,1±0,2	N=80 5,3±0,3*

**Примечание.** \* – различия значений до и после транскраниальной электростимуляции достоверны (p<0,001).

**Note.** \* – differences in stress vulnerability before and after transcranial electrical stimulation are significant (p<0.001).

В лаборатории «Инвитро» 79 пациентам было выполнено исследование сывороточного уровня гормонов стресса и интерлейки-

нов до и после проведения ТЭС (из 1-й группы – 20 пациентам, из 2-й группы – 30 пациентам, из 3-й группы – 29 пациентам).

Таблица 4  
Table 4

**Влияние транскраниальной электростимуляции на уровень гормонов стресса и интерлейкинов у пациентов в реабилитационном периоде после оперативного лечения ЗНО простаты, M±m**

**Effect of transcranial electrical stimulation on the level of stress hormones and interleukins in patients undergoing rehabilitation programmes after prostate cancer surgery**

Гормоны, интерлейкины Hormones, interleukins	До ТЭС Before tES (n=79)	После ТЭС After tES (n=79)	P
АКТГ, пг/мл ACTH, pg/ml	45,6±1,2	15,2±1,0	<0,05
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/l	387,6±10,5	154,7±12,4	<0,05
Адреналин, пг/мл Adrenalin, pg/ml	107,6±8,9	72,3±5,2	>0,05
ИЛ-1, пг/мл IL-1, pg/ml	5,5±0,3	3,8±0,2	<0,05
ИЛ-2, пг/мл IL-2, pg/ml	6,7±0,4	4,3±0,2	<0,05

Согласно полученным данным после проведения ТЭС отмечается достоверное снижение уровня гормонов стресса (АКТГ, кортизола) и интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2) у пациентов после оперативного лечения ЗНО простаты (табл. 4).

Повышение уровня стрессоустойчивости после ТЭС связано с влиянием метода лечения на психоэмоциональную сферу деятельности коры головного мозга. Физиологической основой ТЭС является селективная активация эндорфинергических структур головного мозга под влиянием параметров электрического тока [16, 17]. Известна важная роль медиатора головного мозга – Р-эндорфина – в коррекции стрессозависимых психофизиологических нарушений [18].

Доказано участие β-эндорфинов в стрессовых реакциях человека, включая повышение их уровня в сыворотке крови хирургических пациентов в результате хирургического стресса [19]. Стрессовые ситуации могут вызывать кратковременные всплески уровня β-эндорфинов в крови. Эта реакция снижается у людей с меньшей выраженностью тревожности [20].

Поскольку активация опиоидергических структур увеличивает продукцию β-эндорфина и в итоге стрессоустойчивость индивиду-

ума [9], ТЭС повышает уровень стрессоустойчивости у мужчин [21–23].

Большую роль в развитии стресса и защите организма от стресса играют гормоны. ТЭС угнетает стрессреализующую систему, подавляя активность ее симпатoadреналового и гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового звеньев и выработку ИЛ-1, ИЛ-2, но активирует стресслимитирующую систему – продуцирование бета-эндорфинов.

Возможные механизмы повышения стрессоустойчивости до конца не изучены. Общеизвестны эволюционно древние структуры (гипоталамус, гипофиз, кора, надпочечники, симпатoadреналовая система), реагирующие на стресс усилением продукции в кровь гормонов (АКТГ, глюкокортикоидов, катехоламинов) [24–26]. Базальные ядра, миндалина, гиппокамп усиливают влияние стресса на поведение человека. Вместе с тем установлено, что в реакции на стресс участвует и фронтальная область коры [27, 28]. Но если количество активных дендритов в архаичной миндалине увеличивается, то количество активных дендритов нейронов фронтальной коры, наоборот, уменьшается. После прекращения действия стрессора функции дендритов фронтальной коры способны восстанавливаться. Прекращение стресса сопровождается увеличением ко-

личества функционирующих трактов фронтальной коры [29]. Одним из инструментов их исследования может стать трактография мозга. Stagg et al. [30], Zheng et al. [31], проводя функциональную МРТ у человека, показали, что транскраниальная электростимуляция повышает активность фронтальной области коры. Известно, что при ТЭС-терапии усиливается продукция  $\beta$ -эндорфина. Однако это короткоживущее вещество. В связи с этим возникает вопрос о способах достаточно долгого сохранения вызываемого ТЭС-терапией антистрессорного эффекта. Результаты исследования возможных механизмов повышения стрессоустойчивости после сеансов ТЭС-терапии методом трактографии фронтальной коры позволяют думать, что одним из них может

явиться восстановление площади трактов во фронтальном участке коры, что способствует ослаблению уровня стресса.

Ни в одном случае применения ТЭС не было зарегистрировано нежелательных побочных явлений, требующих прекращения терапии. Все пациенты отмечали высокую удовлетворенность проведенным лечением.

**Заключение.** Выполнение ТЭС спустя 6 мес. после простатэктомии достоверно снижает уровень гормонов стресса и интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов, повышает стрессоустойчивость независимо от типа оперативного вмешательства и наличия функциональных нарушений. ТЭС может быть рекомендована в реабилитационном периоде всем пациентам после радикальной простатэктомии.

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

### Литература

1. Davis M., Peters T.J., Turner E.L., Martin R.M., Oxley J., Path F.R.C., Robinson M. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1415–1424.
2. Valerio M., Cerantola Y., Eggenner S.E., Lepor H., Polascik T.J., Villers A., Emberton M. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur. Urol.* 2017; 71: 17–34.
3. Daniele Castellani, Alessandro Branchi, Redi Claudini, Luca Gasparr, Tiziana Pierangel Elena Ravasi, Marco Dellabella. A structured framework for optimizing high-intensity focused ultrasound ablative treatment in localized prostate cancer. *Investig. Clin. Urol.* 2019; 60 (4): 312–318.
4. Guillaumier S., Peters M., Arya M., Afzal N., Charman S., Dudderidge T. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur. Urol.* 2018; 74: 422–429.
5. Пенжоян Г.А., Маркова Л.М., Гришианов Н.В. Значение этиологических факторов нарушения репродуктивной системы мужчин в лечении мужского бесплодия. *Проблемы репродукции.* 2000; 6 (6): 60–61.
6. Пенжоян А.Г., Пенжоян Г.А., Покровский В.М., Абушкевич В.Г. Интегративная оценка сексуальной дисфункции у женщин и их мужей после радикальной простатэктомии. *Акушерство и гинекология.* 2020; S1: 116–119.
7. Penzhoyan A.G., Pokrovsky V.M., Akhedzhak-Naguze S.K., Kashina Y.V., Abushkevich V.G., Cherednik I.L., Penzhoyan G.A. Comparison of the functional state of healthy men and patients with prostate cancer after a radical laparotomic prostatectomy by integrative indices. *Systematic Reviews in Pharmacy.* 2020; 11 (12): 1821–1823.
8. Penzhoyan A.G., Penzhoyan G.A., Pokrovsky V.M., Abushkevich V.G. Regulatory-adaptive capabilities of the organism after radical prostatectomy with prostate cancer of the I–II degree. *Systematic Reviews in Pharmacy.* 2020; 11 (5): 29–32.
9. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г., Плотникова В.В., Шаров М.А., Азаркин Е.В., Кочарян В.Э. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы. *Современные проблемы науки и образования.* 2017; 1: 58–69.
10. Ханнин Ю.Д. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Р. Спилбергера. Л.; 1976. 43.
11. Куршев Н.В., Рябчиков Н.В. Тест на определение стрессоустойчивости личности. В кн.: Психология личности. М.: ГЕЛИКОН; 1995. 220.
12. Тест самооценки стрессоустойчивости С. Коухена и Г. Виллиансона. В кн.: Щербатых Ю.В. Психология стресса. М.: ЭКСМО; 2005.

13. Методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Т. Холмса и Р. Райха (Holmes T., Rahe R., 1967). В кн.: Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Самара; 2000: 149–153.
14. Методика определения нервно-психической устойчивости, риска дезадаптации в стрессе «Прогноз» Санкт-Петербургской военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (1999). В кн.: Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Самара; 2000: 544–548.
15. Wang Xiao, Wu Yiqi, Guo Jia, Chen Hui, Weng Xiaodong, Liu Xiuheng. Intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy improves patients' postoperative continence recovery and erectile function. *Medicine*. 2018; 97 (29): e11297.
16. Лебедев В.П., Малыгин А.В., Трусов С.В. Применение ТЭС-терапии в оздоровительных учреждениях. В кн.: Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков. СПб.: ООО «ИнформМед»; 2014: 220–223.
17. Лебедев В.П., Савченко А.Б., Петряевская Н.В. Об опиином механизме транскраниальной электроанальгезии у крыс и мышей. *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова*. 1988; 74 (9): 1249–1256.
18. Merenlender-Wagner A., Dikshtein Y., Yadid G. The P-endorphin role in stress-related psychiatric disorders. *Current Drug Targets*. 2009; 10: 1096–1108.
19. Mirilas P., Mentessidou A., Kontis E., Antypa E., Makedou A., Petropoulos A.S. Serum beta-endorphin response to stress before and after operation under fentanyl anesthesia in neonates, infants and preschool children. *Eur. J. Pediatric Surg*. 2010; 20: 106–110. DOI: 10.1055/s-0029-1243620.
20. Mujica-Parodi L.R., Carlson J.M., Cha J., Rubin D. The fine line between 'brave' and 'reckless': Amygdala reactivity and regulation predict recognition of risk. *NeuroImage*. 2014; 103: 1–9. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.08.038.
21. Каде А.Х., Ахеджак-Нагузе С.К. Изменение стрессоустойчивости у студентов при применении транскраниальной электростимуляции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 2: 78–81.
22. Ахеджак-Нагузе С.К. Определение динамики стрессоустойчивости по методике «Прогноз» после транскраниальной электростимуляции. Материалы международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии IT+M&Ec`2018». Гурфуз; 2018: 235–238.
23. Ахеджак-Нагузе С.К. Оценка стрессоустойчивости после применения транскраниальной электростимуляции. Материалы международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии IT+M&Ec`2018». Гурфуз; 2018: 238–241.
24. Selye H. Stress and the reduction of distress. *The Journal of the South Carolina Medical Association*. 1979; 75 (11): 562–566.
25. Лупатова А.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Трофименко А.И., Кравченко С.В. Влияние транскраниальной электростимуляции на выносливость крыс с разной устойчивостью к стрессу. *Биомедицина*. 2018; 1: 84–91.
26. Лупатова А.С., Каде А.Х., Трофименко А.И. ТЭС-терапия как метод предупреждения дезадаптации у самцов крыс с высокой стрессоустойчивостью. *Журнал медико-биологических исследований*. 2018; 6 (4): 407–416. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.407.
27. Поляков П.П., Лупатова А.С., Сотниченко А.С. Влияние ТЭС-терапии на характер стресс-индуцированной экспрессии c-fos нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса. *Уральский медицинский журнал*. 2017; 5: 121–126.
28. Antal A., Fischer T., Saiote C., Miller R., Chaieb L., Wang D.J.J., Plessow F., Paulus W., Kirschbaum C. Transcranial electrical stimulation modifies the neuronal response to psychosocial stress exposure. *Hum. Brain Mapp*. 2014; 35 (8): 3750–3759.
29. Radley J.J., Rocher A.B., Miller M., Janssen W.G., Liston C., Hof P.R., McEwen B.S., Morrison J.H. Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cereb. Cortex*. 2006; 16 (3): 313–320.
30. Stagg C.J., Lin R.L., Mezue M., Segerdahl A., Kong Y., Xie J., Tracey I. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. *J. Neurosci*. 2013; 33: 11425–11431.
31. Zheng X., Alsop D.C., Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage*. 2011; 58: 26–33.

**Авторский коллектив**

**Пенжоян Артем Григорьевич** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4; заведующий урологическим отделением № 2, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2; e-mail: penjoan@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8872-2977>.

**Пенжоян Григорий Артемович** – доктор медицинских наук, профессор, врач акушер-гинеколог родильного отделения Перинатального центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2; заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4; e-mail: pga05@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8600-0532>.

**Ахеджак-Нагузе Саида Казбековна** – доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4; e-mail: naguzesk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1573-9970>.

**Абушкевич Валерий Гордеевич** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4; e-mail: Abushkevich\_v@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1483-013>.

**Бурлуцкая Алла Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 2, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4; e-mail: gped2@lenta.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>.

**Образец цитирования**

Пенжоян А.Г., Пенжоян Г.А., Ахеджак-Нагузе С.К., Абушкевич В.Г., Бурлуцкая А.В. Повышение стрессоустойчивости транскраниальной электростимуляцией у пациентов после различных методов лечения злокачественных новообразований предстательной железы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 75–86. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-75-86.

## INCREASING STRESS RESISTANCE BY TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION IN PATIENTS AFTER PROSTATE CANCER SURGERY

A.G. Penzhoyan<sup>1,2</sup>, G.A. Penzhoyan<sup>1,2</sup>, S.K. Akhedzhak-Naguzе<sup>2</sup>,  
V.G. Abushkevich<sup>2</sup>, A.V. Burlutskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of Krasnodar Region, Krasnodar, Russia;

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

*Anxiety in men often increases during the rehabilitation period after prostate cancer surgery. Moreover, simultaneous development of erectile dysfunction is also observed. This contributes to psycho-emotional stress formation.*

*The aim of the study is to evaluate the effect of transcranial electrical stimulation (tES) on stress vulnerability during the rehabilitation period after various types of prostate cancer surgery.*

*Materials and Methods. The authors estimated anxiety level and erectile dysfunction in 124 men 6 months after prostate cancer surgery. The patients were divided into groups according to the surgery type: Group 1 (n=24) – high-intensity focused ultrasound (HIFU); Group 2 (n=50) – laparoscopic prostatectomy; Group 3 (n=50) – laparotomic radical prostatectomy. Serum concentration of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, adrenaline, interleukins 1 and interleukins 2 (IL-1, IL-2) and stress vulnerability level according to N.V. Kirsheva and N.V. Ryabchikova test, Holmes and Rahe stress scale, S. Cohen and G. Williamson test, and “Prognosis” method was determined twice: before and after tES.*

*Results.* Erectile dysfunction was detected in 37 patients 6 months after radical prostatectomy (Group 2, n=17; Group 3, n=20). All the patients of Group 1 (HIFU) restored erection. A decrease in stress vulnerability was observed in all patients, regardless of the surgery type and the severity of functional disorders. After tES, a significant decrease in the levels of ACTH, cortisol, IL-1, IL-2 was estimated ( $p<0.05$ ). According to all tests used, a significant increase in stress vulnerability was noted, regardless of the type of surgery ( $p<0.001$ ).

*Conclusion.* In terms of frequency of functional disorder development during the rehabilitation period, HIFU has advantages over radical prostatectomy, regardless of the surgical approach. Transcranial electrical stimulation 6 months after surgery significantly reduces the level of stress hormones and interleukins in patients' blood serum; increases stress vulnerability regardless of the surgery type and functional disorders. Moreover, tES can be recommended for all patients after prostate cancer surgery.

**Key words:** erectile dysfunction, stress vulnerability, transcranial electrical stimulation, radical prostatectomy, high-intensity focused ultrasound.

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

## References

1. Davis M., Peters T.J., Turner E.L., Martin R.M., Oxley J., Path F.R.C., Robinson M. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1415–1424.
2. Valerio M., Cerantola Y., Eggener S.E., Lepor H., Polascik T.J., Villers A., Emberton M. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur. Urol.* 2017; 71: 17–34.
3. Daniele Castellani, Alessandro Branchi, Redi Claudini, Luca Gasparr, Tiziana Pierangel Elena Ravasi, Marco Dellabella. A structured framework for optimizing high-intensity focused ultrasound ablative treatment in localized prostate cancer. *Investig. Clin. Urol.* 2019; 60 (4): 312–318.
4. Guillaumier S., Peters M., Arya M., Afzal N., Charman S., Dudderidge T. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur. Urol.* 2018; 74: 422–429.
5. Penzhoyan G.A., Markova L.M., Grishanov N.V. Znachenie etiologicheskikh faktorov narusheniya reproductivnoy sistemy muzhchin v lechenii muzhskogo besplodiya [Significance of etiological factors of male reproductive system disorders in male infertility treatment]. *Problemy reproduktivnoy sistemy muzhchin v lechenii muzhskogo besplodiya*. 2000; 6 (6): 60–61 (in Russian).
6. Penzhoyan A.G., Penzhoyan G.A., Pokrovskiy V.M., Abushkevich V.G. Integrativnaya otsenka seksual'noy disfunktsii u zhenshchin i ikh muzhey posle radikal'noy prostatektomii [Integrative assessment of sexual dysfunction in men and their female partners after radical prostatectomy]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2020; S1: 116–119 (in Russian).
7. Penhoyan A.G., Pokrovsky V.M., Akhedzhak-Naguze S.K., Kashina Y.V., Abushkevich V.G., Cherednik I.L., Penzhoyan G.A. Comparison of the functional state of healthy men and patients with prostate cancer after a radical laparotomic prostatectomy by integrative indices. *Systematic Reviews in Pharmacy.* 2020; 11 (12): 1821–1823.
8. Penzhoyan A.G., Penzhoyan G.A., Pokrovsky V.M., Abushkevich V.G. Regulatory-adaptive capabilities of the organism after radical prostatectomy with prostate cancer of the I–II degree. *Systematic Reviews in Pharmacy.* 2020; 11 (5): 29–32.
9. Zanin S.A., Kade A.Kh., Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Golubev V.G., Plotnikova V.V., Sharov M.A., Azarkin E.V., Kocharyan V.E. TES-terapiya. Sovremennoe sostoyanie problemy [TES-therapy. The current state of the problem]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2017; 1: 58–69 (in Russian).
10. Khanin Yu.D. *Kratkoe rukovodstvo k primeneniyu shkaly reaktivnoy i lichnostnoy trevozhnosti Ch.R. Spielbergera* [A brief guide to the use of Spielberger state-trait anger scale]. Leningrad; 1976. 43 (in Russian).
11. Kirshev N.V., Ryabchikov, N.V. Test na opredelenie stressoustoychivosti lichnosti [Stress vulnerability test]. V kn.: *Psikhologiya lichnosti* [Personal psychology]. Moscow: GELIKON; 1995. 220 (in Russian).
12. Test samootsenki stressoustoychivosti S. Koukhena i G. Villiansona [S. Cohen and G. Williamson test]. V kn.: Shcherbatykh Yu.V. *Psikhologiya stressa* [Stress psychology]. Moscow: EKSMO; 2005 (in Russian).

13. Metodika opredeleniya stressoustoychivosti i sotsial'noy adaptatsii T. Kholmsa i R. Paykha (Holmes T., Rahe R., 1967) [Methodology for determining stress resistance and social adaptation by T. Holmes and R. Rahe (Holmes T., Rahe R., 1967)]. V kn.: Raygorodskiy D.Ya. *Prakticheskaya psikhodiagnostika* [Practical psychodiagnosics]. Samara; 2000: 149–153 (in Russian).
14. Metodika opredeleniya nervno-psikhicheskoy ustoychivosti, riska dezadaptatsii v stresse «Prognoz» Sankt-Peterburgskoy voenno-meditsinskoy akademii im. S.M. Kirova (1999) [Methodology for determining neuropsychic stability, maladjustment stress risk according to “Prognosis” method by S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg (1999)]. V kn.: Raygorodskiy D.Ya. *Prakticheskaya psikhodiagnostika* [Practical psychodiagnosics]. Samara; 2000: 544–548 (in Russian).
15. Wang Xiao, Wu Yiqi, Guo Jia, Chen Hui, Weng Xiaodong, Liu Xiuheng. Intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy improves patients' postoperative continencerecovery and erectile function. *Medicine*. 2018; 97 (29): e11297.
16. Lebedev V.P., Malygin A.V., Trusov S.V. Primenenie TES-terapii v ozdorovitel'nykh uchrezhdeniyakh [TES-therapy in health-care institutions]. V kn.: *Aktual'nye voprosy ozdorovleniya detey i podrostkov* [Topical issues of health improvement in children and adolescents]. St. Petersburg: OOO «InformMed»; 2014: 220–223 (in Russian).
17. Lebedev V.P., Savchenko A.B., Petryaevskaya N.V. Ob opiatnom mekhanizme transkraniyal'noy elektroanal'gezii u krysa i myshey [Opiate mechanism of transcranial electroanalgesia in rats and mice]. *Fiziol. zhurn. SSSR im. I.M. Sechenova*. 1988; 74 (9): 1249–1256 (in Russian).
18. Merenlender-Wagner A., Dikshstein Y., Yadid G. The P-endorphin role in stress-related psychiatric disorders. *Current Drug Targets*. 2009; 10: 1096–1108.
19. Mirilas P., Mentessidou A., Kontis E., Antypa E., Makedou A., Petropoulos A.S. Serum beta-endorphin response to stress before and after operation under fentanyl anesthesia in neonates, infants and preschool children. *Eur. J. Pediatric Surg*. 2010; 20: 106–110. DOI: 10.1055/s-0029-1243620.
20. Mujica-Parodi L.R., Carlson J.M., Cha J., Rubin D. The fine line between “brave” and “reckless”: Amygdala reactivity and regulation predict recognition of risk. *NeuroImage*. 2014; 103: 1–9. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.08.038.
21. Kade A.Kh., Akhedzhak-Naguze S.K. Izmenenie stressoustoychivosti u studentov pri primenenii transkraniyal'noy elektrostimulyatsii [Change of stress resistance of the students when applying transcranial electrostimulation]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2018; 2: 78–81 (in Russian).
22. Akhedzhak-Naguze S.K. Opredelenie dinamiki stressoustoychivosti po metodike «Prognoz» posle transkraniyal'noy elektrostimulyatsii [Assessment of the stress resistance dynamics by “Prognosis” method after transcranial electrostimulation]. *Materialy mezhdunarodnoy konferentsii «Novye informatsionnye tekhnologii v meditsine, biologii, farmakologii i ekologii IT+M&Ec`2018»* [Proceedings of the international conference “New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology IT+M&Ec`2018”]. Gurfuz; 2018: 235–238 (in Russian).
23. Akhedzhak-Naguze S.K. Otsenka stressoustoychivosti posle primeneniya transkraniyal'noy elektrostimulyatsii [Evaluation of stress resistance after the use of transcranial electrical stimulation]. *Materialy mezhdunarodnoy konferentsii «Novye informatsionnye tekhnologii v meditsine, biologii, farmakologii i ekologii IT+M&Ec`2018»* [Proceedings of the international conference “New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology IT+M&Ec`2018”]. Gurfuz; 2018: 238–241 (in Russian).
24. Selye H. Stress and the reduction of distress. *The Journal of the South Carolina Medical Association*. 1979; 75 (11): 562–566.
25. Lipatova A.S., Polyakov P.P., Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Kravchenko S.V. Vliyanie transkraniyal'noy elektrostimulyatsii na vynoslivost' krysa s raznoy ustoychivost'yu k stress [The effect of transcranial direct current stimulation on the endurance of rats with different stress vulnerability]. *Biomeditsina*. 2018; 1: 84–91 (in Russian).
26. Lipatova A.S., Kade A.Kh., Trofimenko A.I. TES-terapiya kak metod preduprezhdeniya dezadaptatsii u samtsov krysa s vysokoy stressoustoychivost'yu [TES-therapy as a method for preventing maladaptation in male rats with high stress vulnerability]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2018; 6 (4): 407–416. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.407 (in Russian).
27. Polyakov P.P., Lipatova A.S., Sotnichenko A.S. Vliyanie TES-terapii na kharakter stress-indutsirovannoy ekspressii c-fos neyronami paraventrikulyarnogo yadra gipotalamusa [Influence of TES-therapy on the character of stress-induced expression of c-fos in the paraventricular neurons of the hypothalamus]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 5: 121–126 (in Russian).

28. Antal A., Fischer T., Saiote C., Miller R., Chaieb L., Wang D.J.J., Plessow F., Paulus W., Kirschbaum C. Transcranial electrical stimulation modifies the neuronal response to psychosocial stress exposure. *Hum. Brain Mapp.* 2014; 35 (8): 3750–3759.
29. Radley J.J., Rocher A.B., Miller M., Janssen W.G., Liston C., Hof P.R., McEwen B.S., Morrison J.H. Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cereb. Cortex.* 2006; 16 (3): 313–320.
30. Stagg C.J., Lin R.L., Mezue M., Segerdahl A., Kong Y., Xie J., Tracey I. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorso-lateral prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 2013; 33: 11425–11431.
31. Zheng X., Alsop D.C., Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage.* 2011; 58: 26–33.

Received 03 August 2021; accepted 07 February 2022.

### Information about the authors

**Penzhoyan Artem Grigor'evich**, Candidate of Sciences (Medicine), Doctoral Student, Chair of Normal Physiology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russia, Krasnodar, M. Sedin St., 4; Head of Urology Department No. 2, Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350063, Russia, Krasnodar, Krasnykh Partizan St., 6/2; e-mail: penjoan@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8872-2977>.

**Penzhoyan Grigoriy Artemovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Obstetrician-Gynecologist, Maternity Department, Perinatal Center, Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350063, Russia, Krasnodar, Krasnykh Partizan St., 6/2; Head of the Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russia, Krasnodar, M. Sedin St., 4; e-mail: pga05@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8600-0532>.

**Akhedzhak-Naguzе Saida Kazbekovna**, Associate Professor, Chair of Public Health, Health Care and History of Medicine, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russia, Krasnodar, M. Sedin St., 4; e-mail: naguzesk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1573-9970>.

**Abushkevich Valeriy Gordeevich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Chair of Normal Physiology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russia, Krasnodar, M. Sedin St., 4; e-mail: Abushkevich\_v@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1483-013>.

**Burlutskaya Alla Vladimirovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russia, Krasnodar, M. Sedin St., 4; e-mail: gped2@lenta.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>.

### For citation

Penzhoyan A.G., Penzhoyan G.A., Akhedzhak-Naguzе S.K., Abushkevich V.G., Burlutskaya A.V. Povyshenie stressoustoychivosti transkraniyal'noy elektrostimulyatsiyey u patsientov posle razlichnykh metodov lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy predstatel'noy zhelezy [Increasing stress resistance by transcranial electrical stimulation in patients after prostate cancer surgery]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2022; 1: 75–96. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-75-86 (in Russian).

УДК 591.463.12

DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-87-93

## ВЛИЯНИЕ ВАСКУЛЯРНОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОНАМИ ДОЗОЙ 2 Гр

Г.А. Демьяшкин<sup>1,2</sup>, Л.Н. Бондурко<sup>1</sup>, Н.К. Фомина<sup>1</sup>, Л.Е. Севанькаева<sup>1</sup>,  
Л.Н. Михина<sup>1</sup>, В.В. Глушак<sup>2</sup>, В.И. Щекин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»  
Минздрава России, г. Обнинск, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

*Плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), потенциально влияет на восстановление тканей за счет стимуляции пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников.*

*Цель исследования – оценка влияния васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) на сперматогенез после облучения электронами дозой 2 Гр.*

*Материалы и методы. Семенники экспериментальных животных 5 групп (I – контроль (n=10), II – 2IR (n=35; доза – 2 Гр), III – 2IR+LP-PRP+IGF-1 (n=30), IV – 2IR+LP-PRP (n=30), V – LP-PRP (n=30)) были изучены методом световой микроскопии и с помощью иммуногистохимических реакций с антителами к VEGF.*

*Результаты. После облучения обнаружили уменьшение количества VEGF-позитивных клеток, которое восстанавливалось на фоне введения PRP.*

*Выводы. Облучение электронами дозой 2 Гр в семенниках приводит к уменьшению VEGF-позитивных клеток, а введение PRP, содержащей в т.ч. васкулярный эндотелиальный фактор роста, усиливает репаративные процессы, восстанавливая сперматогенез.*

**Ключевые слова:** сперматогенез, апоптоз, бесплодие, семенные каналы, бета-излучение.

**Введение.** Одной из наиболее частых причин снижения фертильности у мужчин, затрагивающего около 7 % населения, является ионизирующее излучение, используемое для лечения злокачественных опухолей яичек [1]. Некоторые авторы сообщают о том, что под действием облучения наблюдается снижение количества сперматозоидов, изменение их морфологии и подвижности, что связано с нарушением репликации ДНК и транскрипции РНК [2].

Регуляция сперматогенеза на всех стадиях осуществляется одним из паракринных факторов местного действия – васкулярным эндотелиальным фактором роста (VEGF), который продуцируется в т.ч. тромбоцитами [3]. VEGF способствует пролиферации и дифференцировке сперматогоний, влияет на микросреду яичка и, следовательно, на формирование сперматозоидов [4].

В последнее время васкулярный эндотелиальный фактор роста используют в различ-

ных областях медицины, в т.ч. и для коррекции сниженной фертильности у мужчин, но его влияние на сперматогенез остается малоизученным.

**Цель исследования.** Оценка влияния васкулярного эндотелиального фактора роста на сперматогенез после облучения электронами дозой 2 Гр.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на базах Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба и Сеченовского Университета. Использовали самцов половозрелых крыс линии Wistar. Все манипуляции выполняли согласно Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (ЕЭС, Страсбург, 1985) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Экспериментальные животные (n=135) были поделены на 5 групп: I – контрольные крысы (n=10), которым внутрибрюшинно вво-

дили физиологический раствор (0,9 % раствор NaCl, 33,6 мл/кг); II (n=35), III (n=30), IV (n=30) группы – однократное локальное облучение семенников электронами (доза 2 Гр, мощность дозы 1 Гр/мин, энергия 10 МэВ, частота 9 Гц, диаметр поля 100 мм, использован линейный акселератор NOVAC-11). Кроме того, в III группе крысам вводили плазму, обогащенную тромбоцитами, с низким содержанием лейкоцитов (LP-PRP) и рекомбинантный инсулиноподобный фактор роста (IGF-1); в IV и V группах – LP-PRP. Длительность эксперимента – 84 сут – выбрана в соответствии с продолжительностью двух циклов сперматогенеза крыс. Животных всех групп выводили из эксперимента путем введения высоких доз анестетика. Извлеченные семенники взвешивали, фиксировали в растворе Буэна, заливали в парафиновые блоки, срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и готовили для иммуногистохимического исследования.

Микроскопический анализ выполняли с помощью системы видеомикроскопии (микроскоп Leica DM2000, Германия; камера Leica ICC50 HD; компьютер Platrun LG), морфометрические данные получали с использованием программного обеспечения для обработки и

анализа изображений Leica Application Suite, Version 4.9.0.

Для иммуногистохимического исследования в качестве первичных использовали кроличьи поликлональные антитела к VEGF-A (Millipore; клон ABS82; 1:50), вторичных – универсальные антитела (HiDef Detection™ HRP Polymer system, Cell Marque, США). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Подсчет клеток (в %) проводили в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении  $\times 400$ .

Полученные в результате подсчета данные обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 12 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США). Сравнение между группами проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA со значимостью  $p < 0,01$ .

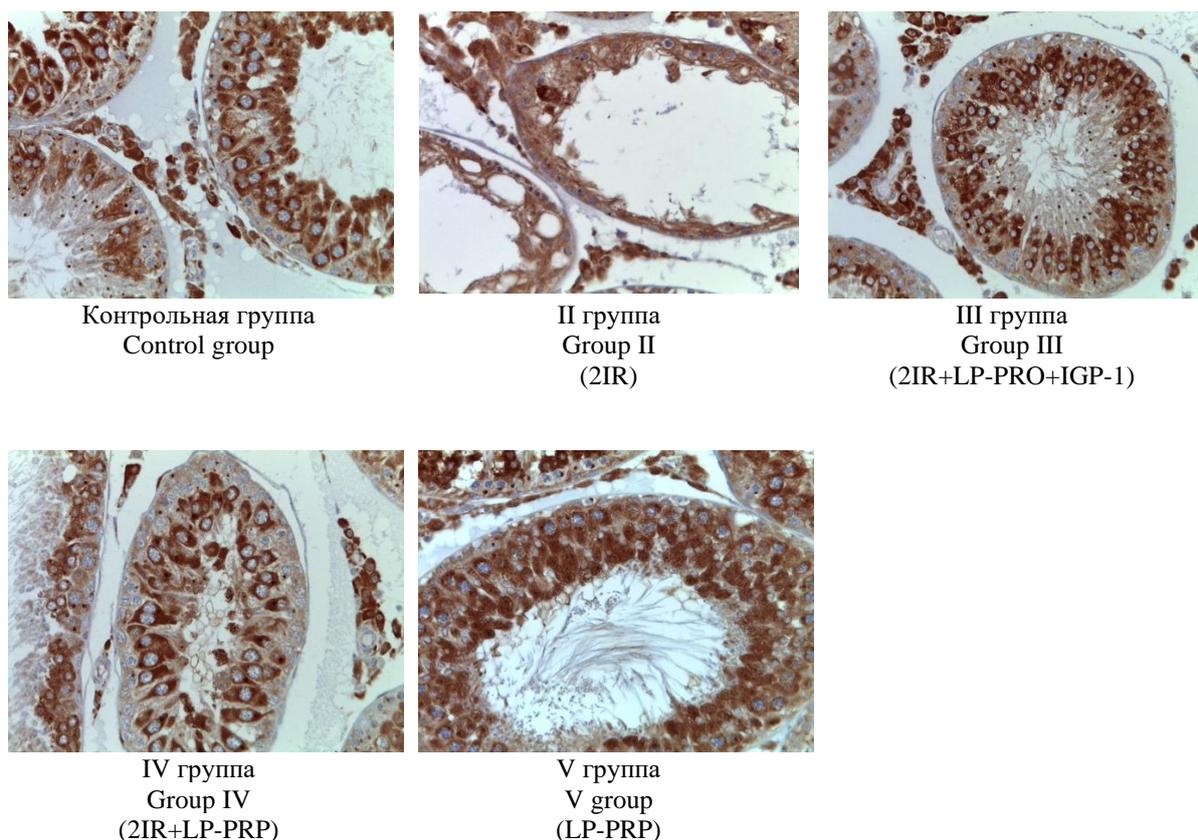
**Результаты и обсуждение.** В семенниках контрольной группы отмечали умеренную положительную цитоплазматическую ИГХ-реакцию с антителами к VEGF во всех половых клетках на разных стадиях сперматогенеза ( $22,1 \pm 3,4$  %), особенно в сперматогониях, а также в клетках Сертоли и Лейдига (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1  
Table 1

**Доля VEGF-позитивных клеток в семенниках групп животных, %**

**The proportion of VEGF-positive cells in testes of the experimental and control animals, %**

Группа Group	Половые клетки Germ cells	Клетки Сертоли Sertoli cells	Клетки Лейдига Leydig cells
Контроль Control	89,2 $\pm$ 1,1	84,1 $\pm$ 2,1	76,2 $\pm$ 2,4
2IR 84-е сут 2IR 84 <sup>th</sup> day	12,2 $\pm$ 1,1	83,2 $\pm$ 1,3	74,1 $\pm$ 1,5
2IR+LP-PRP+IGF-1 84-е сут 2IR+LP-PRP+IGF-1 84 <sup>th</sup> day	76,4 $\pm$ 2,3	84,1 $\pm$ 1,1	76,6 $\pm$ 2,1
2IR+LP-PRP 84-е сут 2IR+LP-PRP 84 <sup>th</sup> day	71,1 $\pm$ 1,3	83,3 $\pm$ 1,5	75,2 $\pm$ 1,3
LP-PRP 84-е сут LP-PRP 84 <sup>th</sup> day	88,2 $\pm$ 1,0	83,7 $\pm$ 0,7	75,7 $\pm$ 1,3



**Рис. 1.** Семенные каналцы крыс после локального облучения электронами дозой 2 Гр. Иммуногистохимические реакции с антителами к VEGF-A, докрасивание гематоксилином,  $\times 400$

**Fig. 1.** Seminiferous tubules of rats after local electron irradiation (2 Gy). Immunohistochemical reactions with antibodies to VEGF-A, stained with hematoxylin, magnification  $\times 400$

Через 2 нед. после локального облучения у животных II, III, IV групп обнаружили нарушение гистоархитектоники семенников, проявляющееся гипосперматогенезом. Данные патоморфологические изменения сохранялись во II группе весь период эксперимента.

После облучения наблюдали снижение числа ИГХ-позитивных половых клеток в 2,0 раза ( $10,2 \pm 1,2\%$ ) по сравнению с группой контроля.

У животных III и IV групп на фоне введения LP-PRP, содержащей в т.ч. васкулярный эндотелиальный фактор роста, обнаружили постепенное увеличение VEGF-окрашенных половых клеток в 2,0 раза ( $18,2 \pm 1,2\%$ ) и 1,5 раза ( $16,1 \pm 1,1\%$ ) соответственно, в первую очередь пула сперматогенных стволовых клеток, сперматогоний, что, вероятно, связано с действием VEGF. При этом в III группе репаративные процессы произошли с опереже-

нием на 3–4 нед. за счет того, что животным дополнительно вводили рекомбинантный IGF-1.

В V группе, не подвергавшейся облучению, после введения LP-PRP значительных изменений по сравнению с контролем не выявлено.

Члены семейства VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E) являются лигандами трансмембранных рецепторов VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3 [5], которые экспрессируются в т.ч. в сперматогонимальных стволовых клетках. Реализация положительных эффектов происходит при связывании VEGF с его рецептором после аутофосфорилирования и последующей активации PI3K/AKT- и Ras/MAPK-путей [6, 7, 9, 10]. В результате активации данных путей наблюдаются неоваскулогенез и увеличение площади кровеносных сосудов в семенниках, что улучшает трофику и проницаемость гематоте-

стикулярного барьера для транспорта биологически активных веществ [8], тем самым стимулируя пролиферацию и дифференцировку половых клеток, способствуя восстановлению сперматогенеза и спермиогенеза, усиливая эффекты других факторов роста [9].

**Заключение.** Облучение электронами дозой 2 Гр в семенниках приводит к уменьшению VEGF-позитивных клеток, а введение PRP, содержащей в т.ч. васкулярный эндотелиальный фактор роста, усиливает репаративные процессы, восстанавливая сперматогенез.

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

### Литература

1. *Serdaroğulları M.* Causes of Male Infertility. *Experimed.* 2020; 10 (3): 144–147.
2. *Kesari K.K., Agarwal A., Henkel R.* Radiations and male fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2018; 16 (1): 118.
3. *Kubatiev A.A., Borovaya T.G., Zhukhovitskii V.G., Shevlyagina N.V., Andreevskaya S.G.* Platelets: a modern view on the structure and function. *Patogenez (Pathogenesis).* 2016; 14 (1): 4–13.
4. *Ntemou E., Kadam P., Laere S.V., Saen D.V., Vicini E., Goossens E.* Effect of recombinant human vascular endothelial growth factor on testis tissue xenotransplants from prepubertal boys: a three-case study. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 39 (1): 119–133. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.02.012.
5. *Cross M., Dixelius J., Matsumoto T., Claesson-Welsh L.* VEGF-receptor signal transduction. *Trends in Biochemical Sciences.* 2003; 28 (9): 488–494. DOI: 10.1016/S0968-0004(03)00193-2.
6. *Pandey A., Singhi E., Arroyo J.P., Ikizler T.A., Gould E., Brown J., Beckman J., Harrison D., Moslehi J.* Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension.* 2018; 71 (2): e1–e8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.
7. *Nakatsu M., Sainson R., Pérez-del-Pulgar S., Aoto J., Aitkenhead M., Taylor K., Carpenter P., Hughes C.* VEGF121 and VEGF165 Regulate Blood Vessel Diameter Through Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 in an in vitro Angiogenesis Model. *Laboratory investigation.* 2003; 83 (12): 1873–1885. DOI: 10.1097/01.lab.0000107160.81875.33.
8. *Elmi A., Zannoni A., Govoni N., Bertocchi M., Forni M., Ventrella D., Bacci M.L.* Uncovering the Physiological Mechanisms Underlying the Roe Deer (*Capreolus capreolus*) Testicular Cycle: Analyses of Gelatinases and VEGF Patterns and Correlation with Testes Weight and Testosterone. *Animals.* 2020; 10 (3): 444. DOI: 10.3390/ani10030444.
9. *Santos T., Cavariani M.M., Pereira D.N., Schimming B.C., Chuffa L.G., Domeniconi R.F.* Maternal Protein Restriction Modulates Angiogenesis and AQP9 Expression Leading to a Delay in Postnatal Epididymal Development in Rat. *Cells.* 2019; 8 (9): 1094. DOI: 10.3390/cells8091094.
10. *Leung D.W., Cachianes G., Kuang W.J., Goeddel D.V., Ferrara N.* Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 1989; 246 (4935): 1306–1309. DOI: 10.1126/science.2479986.

Поступила в редакцию 18.10.2021; принята 21.11.2021.

### Авторский коллектив

**Демяшкин Григорий Александрович** – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией радиационной патоморфологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4; ведущий научный сотрудник Института трансляционной медицины, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8; e-mail: dr.dga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>.

**Бондурко Любовь Николаевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории радиационной патоморфологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4; e-mail: lyuba37148@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1649-4319>.

**Фомина Наталья Константиновна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории радиационной патоморфологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4; e-mail: nkfomina@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1499-1349>.

**Севаньяева Лариса Евгеньевна** – научный сотрудник лаборатории радиационной патоморфологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4; e-mail: larisa.sevankaeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6016-5032>.

**Михина Людмила Николаевна** – научный сотрудник лаборатории радиационной патоморфологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4; e-mail: mikhina1976@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7600-7901>.

**Глушак Валентина Вадимовна** – студент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8; e-mail: glushak.v.v@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3007-5498>.

**Щекин Владимир Иванович** – лаборант-исследователь лаборатории радиационной патоморфологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4; студент Института клинической медицины, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8; e-mail: dr.shchekin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>.

#### Образец цитирования

Демяшкин Г.А., Бондурко Л.Н., Фомина Н.К., Севаньяева Л.Е., Михина Л.Н., Глушак В.В., Щекин В.И. Влияние васкулярного эндотелиального фактора роста на сперматогенез после облучения электронами дозой 2 Гр. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 87–93. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-87-93.

## EFFECT OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR ON SPERMATOGENESIS AFTER 2 GY ELECTRON IRRADIATION

G.A. Demyashkin<sup>1,2</sup>, L.N. Bondurko<sup>1</sup>, N.K. Fomina<sup>1</sup>, L.E. Sevan'kaeva<sup>1</sup>,  
L.N. Mikhina<sup>1</sup>, V.V. Glushak<sup>2</sup>, V.I. Shchekin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Radiological Centre,  
Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia;

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

*Platelet-rich plasma (PRP) influences tissue repair, stimulating the proliferation and differentiation of progenitor cells.*

*The aim of the study was to evaluate the effect of vascular endothelial growth factor (VEGF) on spermatogenesis after 2 Gy electron irradiation.*

*Materials and Methods. Light microscopy and immunohistochemical reactions with antibodies to VEGF were used to examine testes of 5 groups of experimental animals (Group 1 – control (n=10), Group 2 – 2IR (n=35), Group 3 – 2IR+LP-PRP+IGF-1 (n=30), Group 4 – 2IR+LP-PRP (n=30), Group 5 – LP-PRP (n=30)).*

*Results. After irradiation, a decrease in the number of VEGF-positive cells was observed, which was restored under PRP administration.*

*Conclusion. 2 Gy electron irradiation of the testes leads to a decrease in VEGF-positive cells. PRP administration, containing vascular endothelial growth factor, enhances reparative processes and restores spermatogenesis.*

**Key words:** spermatogenesis, apoptosis, infertility, seminiferous tubules, beta radiation.

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

## References

1. Serdaroğulları M. Causes of Male Infertility. *Experimed*. 2020; 10 (3): 144–147.
2. Kesari K.K., Agarwal A., Henkel R. Radiations and male fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018; 16 (1): 118.
3. Kubatiev A.A., Borovaya T.G., Zhukhovitskii V.G., Shevlyagina N.V., Andreevskaya S.G. Platelets: a modern view on the structure and function. *Patogenez (Pathogenesis)*. 2016; 14 (1): 4–13.
4. Ntemou E., Kadam P., Laere S.V., Saen D.V., Vicini E., Goossens E. Effect of recombinant human vascular endothelial growth factor on testis tissue xenotransplants from prepubertal boys: a three-case study. *Reprod. Biomed. Online*. 2019; 39 (1): 119–133. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.02.012.
5. Cross M., Dixelius J., Matsumoto T., Claesson-Welsh L. VEGF-receptor signal transduction. *Trends in Biochemical Sciences*. 2003; 28 (9): 488–494. DOI: 10.1016/S0968-0004(03)00193-2.
6. Pandey A., Singhi E., Arroyo J.P., Ikizler T.A., Gould E., Brown J., Beckman J., Harrison D., Moslehi J. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018; 71 (2): e1–e8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.
7. Nakatsu M., Sainson R., Pérez-del-Pulgar S., Aoto J., Aitkenhead M., Taylor K., Carpenter P., Hughes C. VEGF121 and VEGF165 Regulate Blood Vessel Diameter Through Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 in an in vitro Angiogenesis Model. *Laboratory investigation*. 2003; 83 (12): 1873–1885. DOI: 10.1097/01.lab.0000107160.81875.33.
8. Elmi A., Zannoni A., Govoni N., Bertocchi M., Forni M., Ventrella D., Bacci M.L. Uncovering the Physiological Mechanisms Underlying the Roe Deer (*Capreolus capreolus*) Testicular Cycle: Analyses of Gelatinases and VEGF Patterns and Correlation with Testes Weight and Testosterone. *Animals*. 2020; 10 (3): 444. DOI: 10.3390/ani10030444.
9. Santos T., Cavariani M.M., Pereira D.N., Schimming B.C., Chuffa L.G., Domeniconi R.F. Maternal Protein Restriction Modulates Angiogenesis and AQP9 Expression Leading to a Delay in Postnatal Epididymal Development in Rat. *Cells*. 2019; 8 (9): 1094. DOI: 10.3390/cells8091094.
10. Leung D.W., Cachianes G., Kuang W.J., Goeddel D.V., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989; 246 (4935): 1306–1309. DOI: 10.1126/science.2479986.

Received 18 October 2021; accepted 21 November 2021.

## Information about the authors

**Demyashkin Grigoriy Aleksandrovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory of Radiation Pathomorphology, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation. 249036, Russia, Obninsk, Korolev St., 4; Leading Researcher, Institute of Translational Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119048, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8; e-mail: dr.dga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>.

**Bondurko Lyubov' Nikolaevna**, Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Radiation Pathomorphology, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation. 249036, Russia, Obninsk, Korolev St., 4; e-mail: lyuba37148@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1649-4319>.

**Fomina Natal'ya Konstantinovna**, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Radiation Pathomorphology, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation. 249036, Russia, Obninsk, Korolev St., 4; e-mail: nkfomina@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1499-1349>.

**Sevan'kaeva Larisa Evgen'evna**, Researcher, Laboratory of Radiation Pathomorphology, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation. 249036, Russia, Obninsk, Korolev St., 4; e-mail: larisa.sevankaeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6016-5032>.

**Mikhina Lyudmila Nikolaevna**, Researcher, Laboratory of Radiation Pathomorphology, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation. 249036, Russia, Obninsk, Korolev St., 4; e-mail: mikhina1976@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7600-7901>.

**Glushak Valentina Vadimovna**, student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119048, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8; e-mail: glushak.v.v@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3007-5498>.

**Shchekin Vladimir Ivanovich**, Assistant-researcher, Laboratory of Radiation Pathomorphology, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation. 249036, Russia, Obninsk, Korolev St., 4; Student, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119048, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8; e-mail: dr.shchekin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>.

**For citation**

Demyashkin G.A., Bondurko L.N., Fomina N.K., Sevan'kaeva L.E., Mikhina L.N., Glushak V.V., Shchekin V.I. Vliyanie vaskulyarnogo endotelial'nogo faktora rosta na spermatogenez posle oblucheniya elektronami dozoy 2 Gr [Effect of vascular endothelial growth factor on spermatogenesis after 2 Gy electron irradiation]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 1: 87–93. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-87-93 (in Russian).

УДК 616.5-006.81-085:615.849.19:577.17  
DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-94-104

## КОМПЛЕКСНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ПЕПТИДНОГО ИНГИБИТОРА КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ

Е.С. Погодина, Е.В. Расторгуева, Е.В. Юрова,  
Е.А. Белобородов, Д.Е. Сугак, Ю.В. Саенко

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

*Меланома отличается агрессивным течением и наличием большого количества метастазов уже во время установления диагноза. Для ее лечения применяют фотодинамическую терапию (ФДТ). Однако скопление фотосенсибилизаторов отмечается не только в злокачественной опухоли, но и в органах с высоким уровнем метаболической активности. Недостатки методов терапии меланомы возможно устранить, используя комплексное воздействие лазерного излучения и местного применения ингибиторов клеточных процессов.*

*Цель исследования. Изучить воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения и биотоксина Карра-theraphotoxin-Gr1b (Карра-TRTX-Gr1b) на выживаемость опухолевых клеток меланомы А875.*

*Материалы и методы. Клетки меланомы А875 подвергали воздействию токсина Карра-TRTX-Gr1b и лазерному облучению. Изучался уровень апоптоза, некроза в клетках с использованием методов флуоресцентной микроскопии. Для оценки цитотоксического ответа клеток меланомы А875 использовали систему xCELLigence.*

*Результаты. Максимальное количество апоптотических и некротических клеток отмечено в группе, где использовали комбинацию токсина Карра-TRTX-Gr1b с последующим воздействием лазерного излучения с длиной волны 1265 нм на опухолевые клетки А875. Это обусловлено ингибированием калиевых каналов внутриклеточных мембран клеток пептидом Карра-TRTX-Gr1b, которые связаны с реализацией процесса апоптоза.*

*Выводы. Селективное ингибирование калиевых каналов при патологических процессах можно расценить как значимое дополнение к комплексной терапии поверхностных злокачественных новообразований. Совместное применение токсина и облучения позволит потенцировать действие друг друга и избежать основных недостатков, которые связаны с применением ФДТ. Такой подход сохранит все преимущества, которые обусловлены местным применением и точным воздействием на злокачественную опухоль.*

**Ключевые слова:** апоптоз, некроз, лазерное излучение, ингибитор калиевых каналов.

**Введение.** Меланома характеризуется агрессивным течением и наличием большого количества метастазов уже на момент установления диагноза. В большинстве случаев для лечения рака кожи различных локализаций и на любых стадиях используют фотодинамическую терапию (ФДТ). ФДТ вызывает накопление фотосенсибилизаторов в злокачественной опухоли. Однако их значимое количество также отмечается в коже, слизистых оболочках и органах с высоким уровнем метаболической активности [1]. В связи с этим появляется необходимость в разработке новых методов, которые позволят избежать систем-

ного действия фотосенсибилизаторов, ведущего к тяжелым побочным эффектам.

Недостатки методов терапии меланомы возможно устранить, используя комплексное воздействие лазерного излучения и местного применения ингибиторов клеточных процессов. Лазерное излучение оказывает влияние на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, индукции внутриклеточного окислительного стресса и увеличения синтеза АТФ. Установлено, что лазерное облучение с длиной волны 1260–1270 нм увеличивает концентрацию активных форм кислорода (АФК), которые играют ключевую роль в запуске

апоптоза опухолевых клеток [2, 3]. В свою очередь в процессе клеточной гибели существенную роль играют ионные ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ) каналы, регулирующие пролиферацию клеток. Наиболее значимыми для развития меланомы являются калиевые каналы, которые принимают активное участие в ангиогенезе и метастазировании опухоли [4]. Поэтому их ингибирование коррелирует с дефицитом питательных веществ и кислорода, поставляемых к опухолевым клеткам, что приводит к деградации последних. Кроме того, калиевые каналы контролируют гомеостатические параметры, к которым относится внутриклеточная концентрация ионов, рН в цитозоле клеток и их объем [5]. Для подавления течения физиологических и физико-химических процессов с участием калиевых каналов клеток меланомы появилась возможность использовать таргетные лекарственные препараты с последовательностью природных пептидов – токсинов членистоногих. В настоящее время именно они являются перспективным и многообещающим средством в терапии многих заболеваний, в число которых входят и онкологические [6].

Селективное ингибирование калиевых каналов при патологических процессах можно расценить как важное дополнение к комплексной терапии поверхностных злокачественных новообразований. Совместное использование токсина и облучения лазером позволит потенцировать их действие и избежать основных недостатков, сопряженных с применением ФДТ. Кроме того, такой подход сохраняет все преимущества, связанные с местным применением и точным воздействием на злокачественную опухоль.

**Цель исследования.** Изучить воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) и биотоксина *Carra-theraphotoxin-Gr1b* (*Carra-TRTX-Gr1b*) на выживаемость опухолевых клеток меланомы A875.

**Материалы и методы.** В экспериментах использовали клеточную линию меланомы человека A875 (RRID:CVCL\_4733). Культивирование клеток проходило в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе MCO-18AIC  $\text{CO}_2$  (Helicon, Япония), в котором поддерживалась температура 37 °С, концентрация  $\text{CO}_2$  5 % и влажность 98 %. Для клеток использовали среду RPMI-1640 с L-глутами-

ном («ПанЭко», Россия) с 10 % эмбриональной бычьей сывороткой (Biosera, Франция) и 5 мкг/мл гентамицина («ПанЭко», Россия). За сутки до проведения эксперимента клетки сеяли в 8-луночные слайд-флаконы (SPL Lifesciences, Южная Корея) в концентрации  $4 \cdot 10^4$  на ячейку. Облучение клеток меланомы производили в логарифмической фазе роста в камере настольного инкубатора UNO H501-T (Okolab, Италия). Клетки подвергали воздействию лазерного излучения (лазер Yenista optics osics) с длиной волны 1265 нм в течение 30 мин. Мощность дозы составляла 4,2 мВт при фокусном расстоянии 1,5 см. Высота водяного столба над клетками составляла 0,5 мм.

Наличие апоптоза и некроза определяли с использованием флуоресцентного красителя YO-PRO (Thermo Fisher Scientific, США). Результат окрашивания оценивали с помощью инвертированного микроскопа Nikon Ti-S (Nikon, Япония) и ПК с программой Nikon NIS-elements 4.0. Обработку полученных изображений осуществляли в компьютерной программе ImageJ (Национальный институт здоровья, США). Скорректированную интегральную флуоресценцию клетки (СИФК) вычисляли по формуле СИФК (СТFC) = интегральная плотность – (площадь выделенной клетки × фоновое значение флуоресценции) [7].

Математическое моделирование пептида осуществляли с использованием электронного ресурса PatchDock [8]. Аминокислотные последовательности биотоксина отбирали с помощью открытой базы данных UniProt [9]. Синтез пептида выполняли на автоматическом пептидном синтезаторе ResPer SL (Intavis, Германия) на основе твердофазного синтеза с использованием защитной Fmoc-группы на смоле TentaGel в соответствии со стандартным протоколом производителя. Очистку и анализ последовательностей производили методом ВЖЭХ на хроматографе NGC Quest™ 10 Chromatography System (Bio-Rad, США). Масс-спектрометрический анализ осуществляли на программно-аппаратном комплексе MALDI-TOF MS серии FLEX (Bruker, США).

Для оценки цитотоксического ответа клеток меланомы A875 использовали Е-планшеты системы xCELLigence. Биотоксин *Carra-theraphotoxin-Gr1b* и менадион, который

использовали в качестве положительного контроля [10], добавляли после 25 ч с момента пассажа клеток. Нормализованный клеточный индекс вычисляли по формуле  $NCI_{ti} = C_{ti}/C_{Inml\_time}$ , где  $C_{ti}$  – клеточный индекс в реальном времени,  $C_{Inml\_time}$  – клеточный индекс в момент нормализации времени. Нормализованный клеточный индекс во время точки нормализации равен единице [11].

**Результаты.** Чистота раствора синтезированного пептида Карра-TRTX-Gr1b показана на хроматограмме (рис. 1). Наличие в растворе нежелательных примесей указывает на

необходимость его очистки. Как правило, она проводится, если хроматографический анализ показал, что чистота пептида составила менее 95 %.

На рис. 1 показано, что чистота пептида Карра-TRTX-Gr1b равна 95,7 %. Очистка исследуемого пептида не проводилась. Кроме того, анализ пиков хроматограммы биотоксина Карра-TRTX-Gr1b (табл. 1), в котором учитывались данные их параметров (площадь, высота, процентное соотношение площадей), также говорит об отсутствии необходимости очистки.

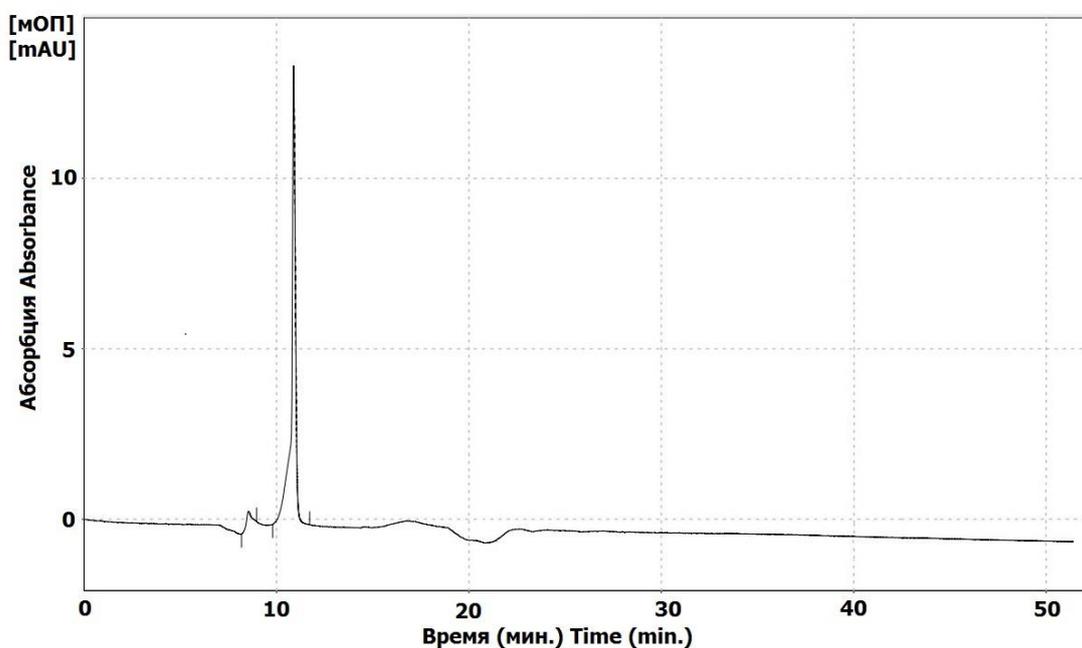


Рис. 1. Хроматограмма синтезированного токсина Карра-TRTX-Gr1b

Fig. 1. Synthesized toxin Kappa-TRTX-Gr1b chromatogram

Таблица 1  
Table 1

**Параметры пиков токсина Карра-TRTX-Gr1b**

**Kappa-TRTX-Gr1b toxin peak parameters**

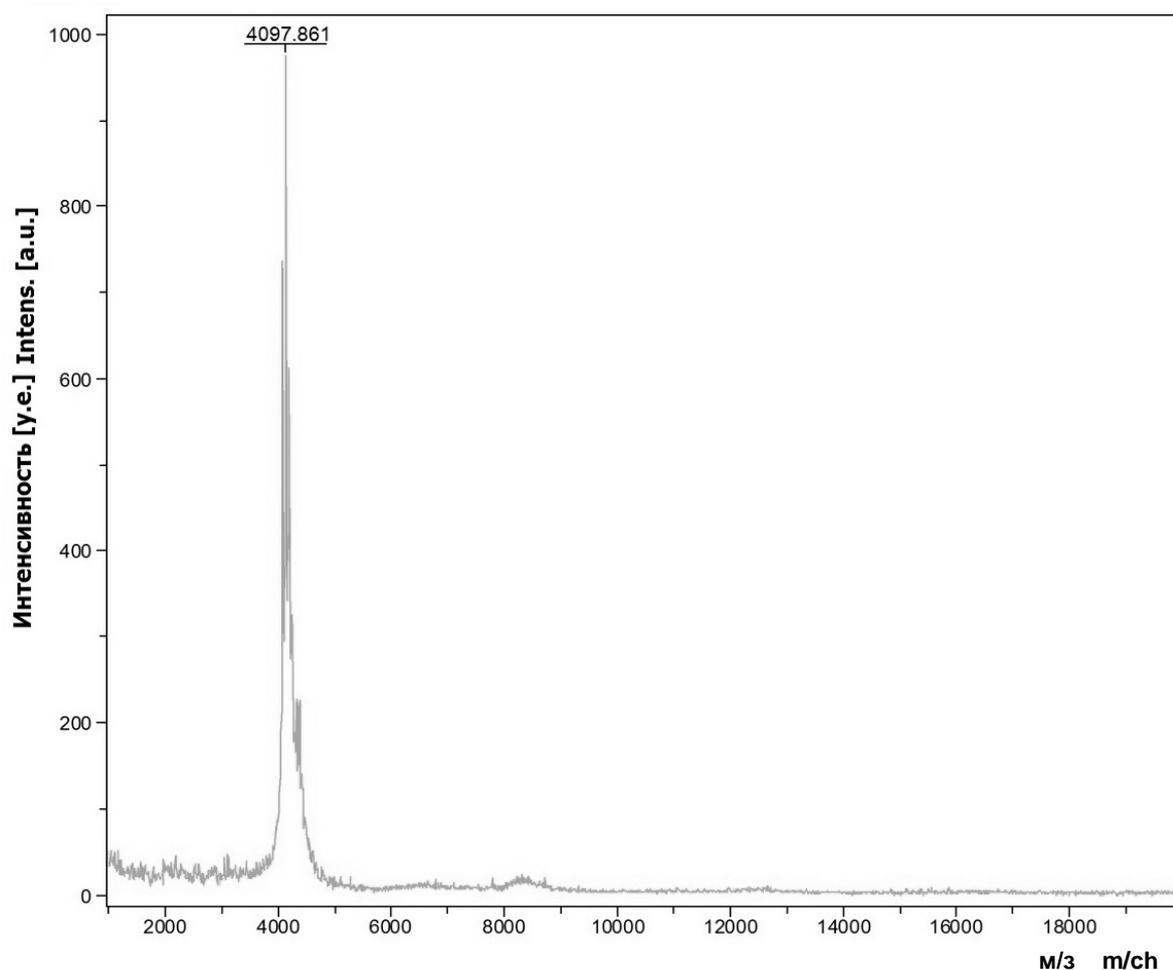
№	Время уд. (мин) Retention time (min.)	Момент начала (мин) Beginning (min.)	Момент завершения (мин) Ending (min.)	Площадь (мОП с) Area (mAU sec.)	Высота (мОП) Height (mAU sec.)	Площадь (%) Area (%)
11	8,538	8,183	8,957	8,643	0,490	4,3
22	10,887	9800	11,727	190,512	13,468	95,7
	Суммарное значение Total value			199,155	13,958	100

Масс-спектрограмма синтезированного токсина Карра-TRTX-Gr1b представлена на рис. 2. Показано, что молекулярная масса исходного пептида меньше теоретической массы на 6 ДА.

Такая разница в массе указывает на правильную конформацию пептида, которая заключается в образовании трех дисульфидных

мостиков. Таким образом, данные, полученные при анализе синтезированного токсина Карра-TRTX-Gr1b, подтверждают его высокий уровень стабильности и чистоты.

Цитотоксический ответ клеток А875 после воздействия на них биотоксина Карра-TRTX-Gr1b и менадиона представлен на рис. 3.



**Рис. 2.** Масс-спектрограмма биотоксина Карра-theraphotoxin-Gr1b  
( $m/z$  – отношение массы к заряду; интенсивность – интенсивность сигнала ионов)

**Fig. 2.** Mass spectrogram of Kappa-theraphotoxin-Gr1b biotoxin  
( $m/ch$  – mass-to-charge ratio; intensity – ion signal intensity)

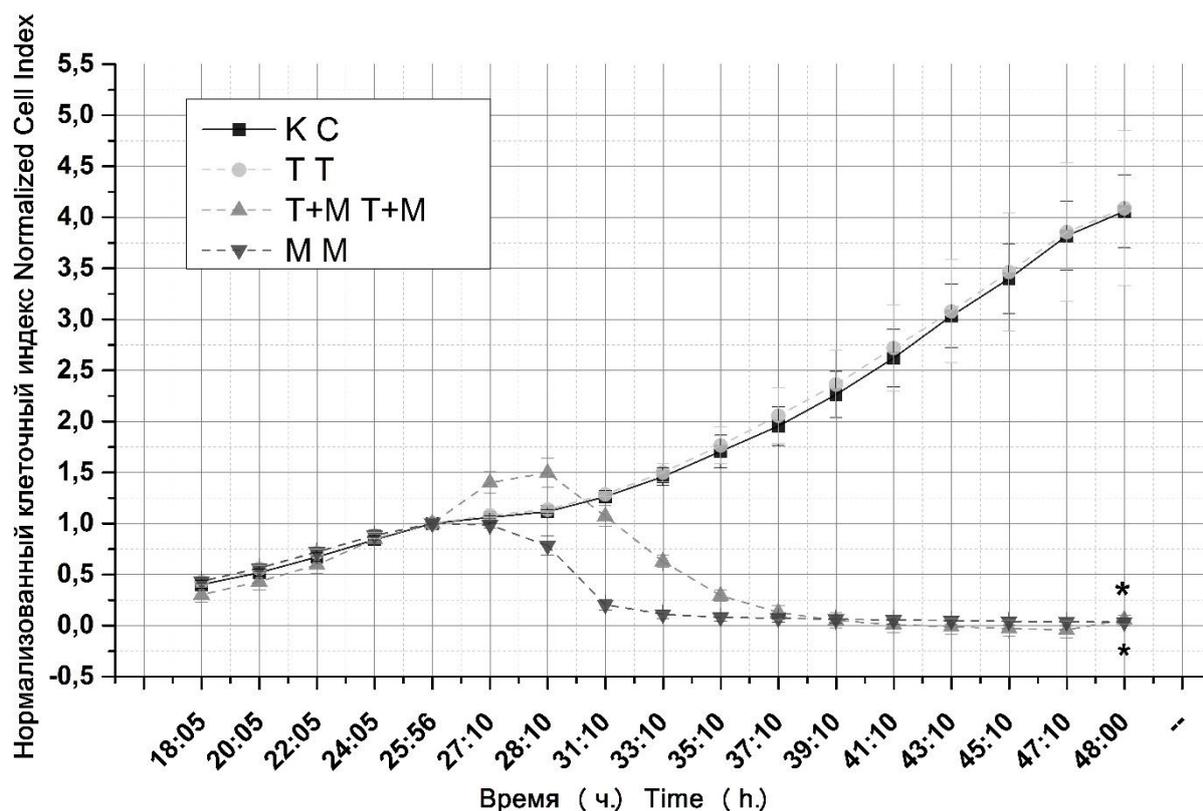


Рис. 3. Цитотоксический ответ клеток меланомы А875 на воздействие токсина Каппа-TRTX-Gr1b и менадиона

(К – контрольная группа; Т – токсин Каппа-TRTX-Gr1b; Т+М – комплекс токсина Каппа-TRTX-Gr1b и менадиона; М – менадион, \* – достоверное отличие между экспериментом и контролем ( $p < 0,05$ ))

Fig. 3. Cytotoxic response of A875 melanoma cells to Kappa-TRTX-Gr1b toxin and menadione (C – control group; T – Kappa-TRTX-Gr1b toxin; T+M – complex of Kappa-TRTX-Gr1b toxin and menadione; M – menadione, \* – the difference is significant between experiment and control groups ( $p < 0,05$ ))

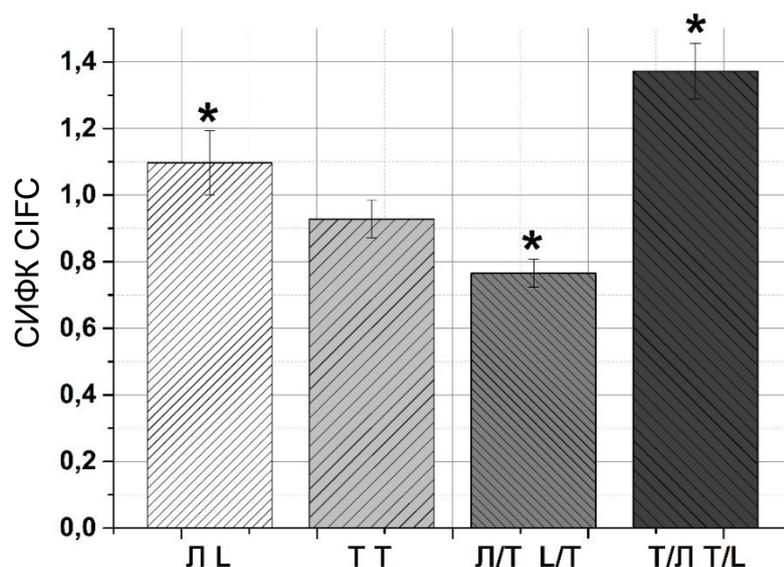
В ходе эксперимента отмечено, что комплексное воздействие токсина Каппа-TRTX-Gr1b и менадиона на клетки А875 провоцирует рост, а через 3 ч инкубации спад нормализованного клеточного индекса. Полученные данные говорят о том, что данный комплекс вызывает гибель клеток путем некроза, так как рост нормализованного клеточного индекса (НКИ) свидетельствует об увеличении объема клеток. Инкубация с одним менадином уменьшала объем клеток и вызывала снижение НКИ. Следовательно, клеточная гибель была реализована путем апоптоза. Значимых различий между клетками контрольной группы и клетками, к которым добавлен токсин Каппа-TRTX-Gr1b, не обнаружено. Таким образом, воздействие токсина Каппа-TRTX-Gr1b на опухолевые клетки, которое запускает процесс клеточной гибели, можно усилить, ис-

пользуя дополнительные стимулы. В качестве таких стимулов для опухолевых клеток меланомы целесообразнее применять лазерное излучение.

Оценка апоптоза в культуре клеток меланомы человека А875 после воздействия на них токсина Каппа-TRTX-Gr1b и лазерного излучения показана на рис. 4.

При применении лазерного излучения с длиной волны 1265 нм наибольшее количество клеток с признаками апоптоза отмечено в группах Т/Л, Л и Т (рис. 4). В группе, в которой клетки сначала облучены лазером, а затем проинкубированы с токсином Каппа-TRTX-Gr1b, отмечен низкий уровень апоптоза.

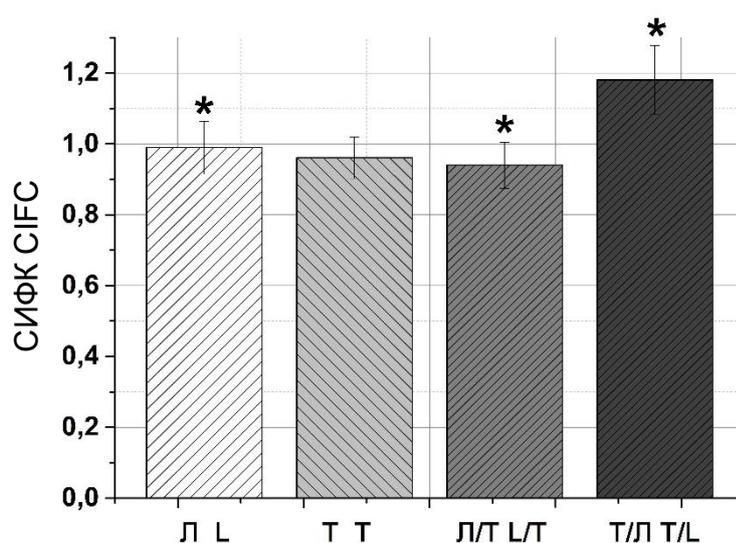
Оценка некроза в культуре клеток меланомы человека А875 после воздействия на них токсина Каппа-TRTX-Gr1b и лазерного излучения показана на рис. 5.



**Рис. 4.** Оценка апоптоза в культуре клеток меланомы человека А875 после воздействия токсина Карра-TRTX-Gr1b и лазерного излучения с длиной волны 1265 нм (Л (лазер) – клетки, которые облучены лазером, Т (токсин) – клетки, которые подвергались воздействию токсина Карра-TRTX-Gr1b, Л/Т (лазер/токсин) – клетки, которые облучены лазером, а затем инкубировались с токсином Карра-TRTX-Gr1b, Т/Л (токсин/лазер) – клетки, которые подвергались воздействию токсина Карра-TRTX-Gr1b, а затем облучению лазером; СИФК – отношение значения скорректированной интегральной флуоресценции эксперимента к контролю, \* – достоверное отличие между экспериментом и контролем ( $p < 0,05$ ). На рис. 5 обозначения те же)

**Fig. 4.** Evaluation of apoptosis in A875 human melanoma cell culture after exposure to Kappa-TRTX-Gr1b toxin and 1265 nm laser radiation

(L (laser) – laser-irradiated cells, T (toxin) – Kappa-TRTX-Gr1b toxin-exposed cells, L/T (laser / toxin) – cells initially irradiated with laser and then incubated with Kappa-toxin TRTX-Gr1b, T/L (toxin/laser) – cells exposed to Kappa-TRTX-Gr1b toxin and then laser irradiation; CIFIC – ratio of corrected integral fluorescence (in the experiment) to the control, \* – the difference is significant between experiment and the control groups ( $p < 0.05$ ). In Fig. 5 designations are the same)



**Рис. 5.** Оценка некроза в культуре клеток меланомы человека А875 после воздействия токсина Карра-TRTX-Gr1b и лазерного излучения с длиной волны 1265 нм

**Fig. 5.** Evaluation of necrosis in A875 human melanoma cell culture after Kappa-TRTX-Gr1b toxin exposure and laser radiation (wavelength 1265 nm)

Максимальное количество клеток с признаками некроза выявлено в группе, в которой клетки подвергались воздействию токсина Карра-TRTX-Gr1b, а затем лазерного излучения (рис. 5). Незначительная разница в количестве некротических клеток имела место в группах, где клетки подвергались только облучению или действию токсина Карра-TRTX-Gr1b. Самый низкий уровень некроза отмечен в группе, в которой клетки после облучения инкубировали с токсином Карра-TRTX-Gr1b. Таким образом, проведенные эксперименты показали, что на жизнеспособность клеток меланомы A875 значительный эффект оказывает комбинация пептида Карра-TRTX-Gr1b с последующим воздействием лазерного излучения.

**Обсуждение.** Увеличение числа апоптотических и некротических клеток отмечено во всех экспериментальных группах. Однако их максимальное количество было зафиксировано в группе, где использовали комбинацию токсина Карра-TRTX-Gr1b с последующим облучением лазером опухолевых клеток A875. Данные, полученные в работе L. Leanza et al., показали, что ингибирование калиевых каналов митохондрий с использованием фармакологических препаратов индуцирует апоптоз в опухолевых клетках, что способствует сокращению объема опухоли меланомы на 90 % [12]. Калиевые каналы называют новой онкологической мишенью, так как их ингибирование вызывает апоптоз [13]. Это связано с гиперполяризацией мембранного потенциала митохондрий, высвобождением цитохрома С и продукцией активных форм кислорода, что приводит к гибели опухолевых клеток [14]. Эти данные подтверждают наше предположение о том, что высокий процент апоптотических и некротических клеток в группе, которая подвергалась комплексному воздействию, обусловлен ингибированием калиевых каналов внутриклеточных мембран клеток пептидом Карра-TRTX-Gr1b.

Поскольку цитохром-с-оксидаза является основным клеточным хромофором, который располагается во внутренней мембране митохондрий, то последующее облучение лазером также вызывает каскад реакций, влияющих на функционирование клеток. Возбуждение цитохром-с-оксидазы лазерным излучением способствует росту электрохимического протонного градиента, который приводит к усиленному синтезу АТФ [15]. Образование комплекса цитохрома С с оксидом азота подавляет клеточное дыхание за счет вытеснения кислорода в состоянии стресса. Maegawa et al. показали, что облучение лазером меняет кластерную структуру воды, которая является одним из фотоакцепторов клетки [16]. Это приводит к изменениям гидрофобных взаимодействий белков и процессов, в которых они участвуют. Chung et al. продемонстрировали, что молекулярный кислород, который также является фотоакцептором клетки, под воздействием облучения переходит в синглетный кислород  $^1\text{O}_2$  и вносит значительный вклад в биоэффекты [17]. Следственно, воздействие лазерного излучения с длиной волны 1265 нм приводит к изменению мембранного потенциала митохондрий, окислению белков и ДНК, что в конечном итоге провоцирует гибель опухолевых клеток [18, 19].

**Заключение.** Таким образом, корректно подобранный диапазон волн [20] и аминокислотные последовательности токсина Карра-TRTX-Gr1b оказывали негативное влияние на жизнеспособность опухолевых клеток меланомы. В рамках работы показано, что использование указанной комбинации оказывало более значимое воздействие, чем раздельное применение этих факторов. Полученные данные могут стать основой для создания нового подхода в терапии, который сохранит все преимущества, связанные с местным применением и точным воздействием на злокачественную опухоль.

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

### Литература

1. Park J., Lee Y.-K., Park I.-K., Hwang S.R. Current Limitations and Recent Progress in Nanomedicine for Clinically Available Photodynamic Therapy. *Biomedicines*. 2021; 9 (1): 85.

2. Хохлова А.В., Золотовский И.О., Погодина Е.С., Саенко Ю.В., Столяров Д.А., Ворсина С.Н., Соколовский С.Г., Фотиади А.А., Лямина Д.А., Рафаилов Э.У. Воздействие лазерного излучения с длиной волны 1265 нм на культуру клеток аденокарциномы человека. *Наноиндустрия*. 2019; 12 (2): 86–95.
3. Khokhlova A., Zolotovskii I., Sokolovski S. The light-oxygen effect in biological cells enhanced by highly localized surface plasmon-polaritons. *Sci. Rep.* 2019; 9: 18435.
4. Böhme I., Schönherr R., Eberle J., Bosserhoff A.K. Membrane Transporters and Channels in Melanoma. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2021; 181: 269–374.
5. Capatina A.L., Lagos D., Brackenbury W.J. Targeting Ion Channels for Cancer Treatment: Current Progress and Future Challenges. In: *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020: 1–43.
6. Yavari B., Mahjub R., Saidijam M., Raigani M., Soleimani M. The Potential Use of Peptides in Cancer Treatment. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2018; 19 (8): 759–770.
7. McCloy R.A., Rogers S., Caldron C.E., Lorca T., Castro A., Burgess A. Partial inhibition of Cdk1 in G2 phase overrides the SAC and decouples mitotic events. *Cell Cycle*. 2014; 13 (9): 1400–1412.
8. PatchDock Server: Molecular Docking Algorithm Based on Shape Complementarity Principles. URL: <https://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PatchDock/> (дата обращения: 04.02.2022). DOI: 10.1093/nar/gki481.
9. UniProt: Открытая база данных последовательностей белков. URL: <https://www.uniprot.org/uniprot/P56853> (дата обращения: 04.02.2022).
10. Hegazy M.F., Fukaya M., Dawood M. Vitamin K3 thio-derivative: a novel specific apoptotic inducer in the doxorubicin-sensitive and -resistant cancer cells. *Invest. New Drugs*. 2020; 38 (3): 650–661.
11. RTCA Software Manual – Software Version 2.1.0, ACEA Biosciences. USA; 2017.
12. Leanza L., Henry B., Sassi N. Inhibitors of mitochondrial Kv1.3 channels induce Bax/Bak-independent death of cancer cells. *EMBO Mol. Med.* 2012; 4 (7): 577–593.
13. Checchetto V., Prosdocimi E., Leanza L. Mitochondrial Kv1.3: A New Target in Cancer Biology? *Cell Physiol. Biochem.* 2019; 53 (S1): 52–62.
14. Bortner C.D., Cidrowski J.A. Ion channels and apoptosis in cancer. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2014; 369: 1638.
15. Hamblin M.R. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochem. Photobiol.* 2018; 94 (2): 199–212.
16. Maegawa Y., Itoh T., Hosokawa T., Yaegashi K., Nishi M. Effects of near-infrared low-level laser irradiation on microcirculation. *Lasers Surg. Med.* 2000; 27 (5): 427–437.
17. Chung H., Dai T., Sharma S.K., Huang Y.Y., Carroll J.D., Hamblin M.R. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann. Biomed. Eng.* 2012; 40 (2): 516–533.
18. Eells J.T., Wong-Riley M.T., VerHoeve J. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion*. 2004; 4 (5–6): 559–567.
19. Pastore D., Greco M., Passarella S. Specific helium-neon laser sensitivity of the purified cytochrome c oxidase. *Int. J. Radiat. Biol.* 2000; 76 (6): 863–870.
20. Tam S.Y., Tam V.C.W., Ramkumar S., Khaw M.L., Law H.K.W., Lee S.W.Y. Review on the Cellular Mechanisms of Low-Level Laser Therapy Use in Oncology. *Front. Oncol.* 2020; 10: 1255.

Поступила в редакцию 10.01.2022; принята 28.02.2022.

#### Авторский коллектив

**Погодина Евгения Сергеевна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: janeg1411@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

**Расторгуева Евгения Владимировна** – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии, младший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

**Юрова Елена Валерьевна** – аспирант, младший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

**Белобородов Евгений Алексеевич** – аспирант, младший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

**Сугак Дмитрий Евгеньевич** – инженер-исследователь НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

**Саенко Юрий Владимирович** – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

### Образец цитирования

Погодина Е.С., Расторгуева Е.В., Юрова Е.В., Белобородов Е.А., Сугак Д.Е., Саенко Ю.В. Комплексное воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения и пептидного ингибитора калиевых каналов на выживаемость клеток меланомы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 94–104. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-94-104.

## COMPLEX EFFECT OF LOW-INTENSITY LASER RADIATION AND POTASSIUM CHANNEL PEPTIDE INHIBITOR ON MELANOMA CELL SURVIVAL

E.S. Pogodina, E.V. Rastorgueva, E.V. Yurova, E.A. Beloborodov,  
D.E. Sugak, Yu.V. Saenko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Melanoma is characterized by an aggressive development and a large number of metastases during diagnostics. Photodynamic therapy (PDT) is used to treat this type of cancer. However, the accumulation of photosensitizers is observed not only in malignant tumors, but also in high metabolic rate organs. Shortcomings of melanoma therapy can be eliminated using the complex effect of laser radiation and local administration of inhibitors of cellular processes.*

*The goal. To study the complex effect of low-intensity laser radiation and potassium channel peptide inhibitor on melanoma cell survival.*

*Materials and Methods. A875 melanoma cells were exposed to Kappa-theraphotoxin-Gr1b toxin and laser irradiation. The authors examined the level of apoptosis and necrosis in cells using fluorescence microscopy techniques. The xCELLigence system was used to assess the cytotoxic response of A875 melanoma cells.*

*Results. The maximum number of apoptotic and necrotic cells was observed in the group of patients with A875 tumor cells exposed to a combination of Kappa-TRTX-Gr1b toxin and laser radiation (wavelength=1265 nm). This is due to the inhibition of potassium channels of intracellular cell membranes by Kappa-TRTX-Gr1b peptide, which are associated with the apoptosis.*

*Conclusion. Selective potassium channel inhibition under pathological processes can be regarded as a significant supplement to the superficial malignant neoplasm complex therapy. The combination of toxin and irradiation will make it possible to potentiate their action and avoid the main PDT disadvantages. This approach unites the benefits of the local administration and precise exposure on the malignant tumor.*

*Key words: apoptosis, necrosis, laser radiation, potassium channel inhibitor.*

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

### References

1. Park J., Lee Y.-K., Park I.-K., Hwang S.R. Current Limitations and Recent Progress in Nanomedicine for Clinically Available Photodynamic Therapy. *Biomedicines*. 2021; 9 (1): 85.
2. Khokhlova A.V., Zolotovskiy I.O., Pogodina E.S., Saenko Yu.V., Stolyarov D.A., Vorsina S.N., Sokolovskiy S.G., Fotiadi A.A., Lyamina D.A., Rafailov E.U. Vozdeystvie lazernogo izlucheniya s dlinoy volny 1265 nm na kul'turu kletok adenokartsinomy cheloveka [The influence of 1265 nm laser radiation on human adenocarcinoma cells]. *Nanoindustriya*. 2019; 12 (2): 86–95 (in Russian).

3. Khokhlova A., Zolotovskii I., Sokolovski S. The light-oxygen effect in biological cells enhanced by highly localized surface plasmon-polaritons. *Sci. Rep.* 2019; 9: 18435.
4. Böhme I., Schönherr R., Eberle J., Bosserhoff A.K. Membrane Transporters and Channels in Melanoma. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2021; 181: 269–374.
5. Capatina A.L., Lagos D., Brackenbury W.J. Targeting Ion Channels for Cancer Treatment: Current Progress and Future Challenges. In: *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020: 1–43.
6. Yavari B., Mahjub R., Saidijam M., Raigani M., Soleimani M. The Potential Use of Peptides in Cancer Treatment. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2018; 19 (8): 759–770.
7. McCloy R.A., Rogers S., Caldon C.E., Lorca T., Castro A., Burgess A. Partial inhibition of Cdk1 in G2 phase overrides the SAC and decouples mitotic events. *Cell Cycle*. 2014; 13 (9): 1400–1412.
8. PatchDock Server: *Molecular Docking Algorithm Based on Shape Complementarity Principles*. Available at: <https://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PatchDock/> (accessed: February 04, 2022). DOI: 10.1093/nar/gki481.
9. UniProt: *Open protein sequence database*. Available at: <https://www.uniprot.org/uniprot/P56853> (accessed: February 04, 2022).
10. Hegazy M.F., Fukaya M., Dawood M. Vitamin K3 thio-derivative: a novel specific apoptotic inducer in the doxorubicin-sensitive and -resistant cancer cells. *Invest. New Drugs*. 2020; 38 (3): 650–661.
11. *RTCA Software Manual – Software Version 2.1.0, ACEA Biosciences*. USA; 2017.
12. Leanza L., Henry B., Sassi N. Inhibitors of mitochondrial Kv1.3 channels induce Bax/Bak-independent death of cancer cells. *EMBO Mol. Med.* 2012; 4 (7): 577–593.
13. Checchetto V., Prosdocimi E., Leanza L. Mitochondrial Kv1.3: A New Target in Cancer Biology? *Cell Physiol. Biochem.* 2019; 53 (S1): 52–62.
14. Bortner C.D., Cidlowski J.A. Ion channels and apoptosis in cancer. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2014; 369: 1638.
15. Hamblin M.R. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochem. Photobiol.* 2018; 94 (2): 199–212.
16. Maegawa Y., Itoh T., Hosokawa T., Yaegashi K., Nishi M. Effects of near-infrared low-level laser irradiation on microcirculation. *Lasers Surg. Med.* 2000; 27 (5): 427–437.
17. Chung H., Dai T., Sharma S.K., Huang Y.Y., Carroll J.D., Hamblin M.R. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann. Biomed. Eng.* 2012; 40 (2): 516–533.
18. Eells J.T., Wong-Riley M.T., VerHoeve J. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion*. 2004; 4 (5–6): 559–567.
19. Pastore D., Greco M., Passarella S. Specific helium-neon laser sensitivity of the purified cytochrome c oxidase. *Int. J. Radiat. Biol.* 2000; 76 (6): 863–870.
20. Tam S.Y., Tam V.C.W., Ramkumar S., Khaw M.L., Law H.K.W., Lee S.W.Y. Review on the Cellular Mechanisms of Low-Level Laser Therapy Use in Oncology. *Front. Oncol.* 2020; 10: 1255.

Received 10 January 2022; accepted 28 February 2022.

### Information about the authors

**Pogodina Evgeniya Sergeevna**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Research Technological Institute named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: janeg1411@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

**Rastorgueva Evgeniya Vladimirovna**, Senior Lecturer, Chair of General and Clinical Pharmacology with a Course in Microbiology, Junior Researcher Research Technological Institute named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

**Yurova Elena Valer'evna**, Post-graduate Student, Junior Researcher, Research Technological Institute named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

**Beloborodov Evgeniy Alekseevich**, Post-graduate Student, Junior Researcher, Research Technological Institute named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

**Sugak Dmitriy Evgen'evich**, Research Engineer, Research Technological Institute named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

**Saenko Yuriy Vladimirovich**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Leading Researcher, Research Technological Institute named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

#### For citation

Pogodina E.S., Rastorgueva E.V., Yurova E.V., Beloborodov E.A., Sugak D.E., Saenko Yu.V. Kompleksnoe vozdeystvie nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya i peptidnogo inhibitora kalievyykh kanalov na vyzhivayemost' kletok melanomy [Complex effect of low-intensity laser radiation and potassium channel peptide inhibitor on melanoma cell survival]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2022; 1: 94–104. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-94-104 (in Russian).

УДК 616.441:[616.006:591.134.1]:616-092.9  
DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-105-116

## ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА КАК КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ РОСТЕ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС ОБОЕГО ПОЛА

Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, И.В. Каплиева, Е.И. Сурикова,  
И.В. Нескубина, Н.Д. Черярина, Ю.А. Погорелова, М.И. Морозова,  
А.М. Салатова, А.Ю. Аракелова

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

*Дисфункция щитовидной железы связана с развитием диабета и рака.*

*Целью исследования явилось изучение содержания тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови и ткани щитовидной железы, а также регуляторов тиреоидной функции – тиреотропного рилизинга (ТГ-рилизинга) в гипоталамусе и ТТГ в гипофизе у крыс обоего пола при росте карциномы Герена на фоне сахарного диабета (СД).*

*Материалы и методы. Самцы и самки белых нелинейных крыс весом 180–220 г были разделены на группы (n=9): интактные животные; две контрольные группы – рост перевивной карциномы Герена, аллоксановый СД; основная группа – рост перевивной карциномы Герена на фоне СД.*

*Результаты. У животных основной группы обоего пола продолжительность жизни снизилась в среднем в 1,6 раза по сравнению контрольной группой с карциномой Герена. Объем опухолей у самок основной группы был меньше, а у самцов – больше, чем у контрольных животных, у самок выявлен активный метастатический процесс. СД вызывал снижение уровня регуляторных пептидов гипоталамуса и гипофиза у животных основной группы по сравнению с контрольной группой с карциномой: у самок и самцов ТГ-рилизинг в 1,7 и 4,1 раза, ТТГ – в 2,4 и 1,5 раза соответственно. В щитовидной железе у самок основной группы был ниже уровень FT3 в 62,9 раза и FT4 в 8,1 раза по сравнению с группой с карциномой Герена, а у самцов, напротив, выше FT3 в 18 раз и FT4 в 1,5 раза. У самцов по показателям крови можно было говорить о состоянии гипотиреоза, а у самок – о low3/low4-синдроме.*

*Выводы. СД влияет на тиреоидную ось у крыс с сочетанной патологией, затрагивая как гипоталамус и гипофиз, так и щитовидную железу.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, карцинома Герена, гипофиз, гипоталамус, щитовидная железа, тиреоидные гормоны.

**Введение.** Экспериментальные и клинические исследования показали, что тиреоидные гормоны (ТГ) модулируют клеточные процессы, влияющие на старение и большинство возрастных заболеваний, включая рак [1]. Как гипертиреоз, так и гипотиреоз связаны с развитием определенных типов диабета и рака, что указывает на большую сложность молекулярных механизмов, контролируемых гормонами щитовидной железы [2, 3]. Было установлено, что распространенность гипертиреоза у субъектов, страдающих сахарным диабетом (СД), выше, чем у субъектов, не страдающих диабетом [4]. Независимый отчет

также показал, что пациенты с явным или субклиническим гипертиреозом, подвергшиеся тесту на толерантность к глюкозе, имели более высокие уровни глюкозы и инсулина в крови [5]. Отдельные исследования также показали, что гипотиреоз связан с проявлениями сахарного диабета [6–8].

В то же время имеется достаточно доказательств, что дисбаланс ТГ увеличивает риск развития различных типов рака [9]. Показано, что гипертиреоз связан с более высоким риском развития рака щитовидной железы, рака молочной железы и рака простаты [10, 11]. У женщин с субклиническим гипотиреозом

зом, не имевших ранее заболеваний щитовидной железы, в постменопаузе выявлен более высокий риск рака молочной железы, рака костей или рака кожи [12].

Экспериментальные исследования с использованием животных обоего пола позволяют проследить закономерности развития злокачественной опухоли и модифицирующее влияние коморбидной патологии – СД с учетом гормонального статуса и всех естественных реакций организма [13].

**Цель исследования.** Изучение содержания тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови и ткани щитовидной железы, а также регуляторов тиреоидной функции – тиреотропного рилизинга в гипоталамусе и ТТГ в гипофизе у крыс обоего пола при росте карциномы Герена на фоне СД.

**Материалы и методы.** В исследование включены самцы и самки белых нелинейных крыс весом 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержащиеся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 86/609/ЕЕС), Международными рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования был одобрен комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол этического комитета № 21/99 от 01.09.2020).

Животные обоего пола были разделены на группы по 9 особей в каждой: интактные животные; две контрольные группы – рост перевивной карциномы Герена, индуцированный СД; основная группа – рост перевивной карциномы Герена на фоне СД. Для воспроизведения сахарного диабета животным однократно внутрибрюшинно вводили аллоксан в дозировке 150 мг/кг веса. Далее в течение недели у них ежедневно измеряли содержание

глюкозы в крови. Высокое содержание глюкозы в крови (в пределах 15–30 ммоль/л) свидетельствовало о развитии сахарного диабета. На момент перевивки карциномы Герена у животных основной группы и в контрольной группе с самостоятельным СД средние показатели глюкозы в крови составили  $25,4 \pm 1,2$  ммоль/л, тогда как у интактных животных и в контрольной группе с самостоятельным ростом карциномы Герена –  $5,2 \pm 0,3$  ммоль/л. Перевивку карциномы Герена осуществляли подкожно по 0,5 мл взвеси клеток опухоли Герена в физиологическом растворе в разведении 1:5 крысам контрольной группы – самостоятельным ростом опухоли и в основной группе – спустя 1 нед. стойкой гипергликемии. Забой животных-опухоленосителей проводили через 10 дней роста опухоли. В сыворотке крови и гомогенатах щитовидной железы, гипоталамуса и гипофиза у интактных, контрольных и животных основной группы ИФА-методом определяли содержание ТГ-релизинга, ТТГ, FT3, FT4 (Cusabio, Китай).

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

**Результаты.** Было установлено, что при росте карциномы Герена у крыс с СД продолжительность жизни экспериментальных животных обоего пола уменьшалась в среднем в 1,6 раза по сравнению с животными с самостоятельным ростом карциномы Герена ( $15,8 \pm 1,2$  против  $26,5 \pm 2,3$  сут). Однако развитие злокачественной опухоли у крыс основной группы имело половую специфичность: через 14 дней роста опухоли у самцов при сочетанном с СД росте карциномы Герена в 2,4 раза увеличивались объемы опухолей ( $95,35 \pm 9,5$  против  $40,2 \pm 4,2$  см<sup>3</sup>), тогда как у самок при значимо меньших – в 1,3 раза – объемах первичной опухоли ( $39,3 \pm 3,8$  против  $50,4 \pm 5,2$  см<sup>3</sup>) было установлено метастатическое поражение ор-

ганов брюшины злокачественным процессом. Конечно, данные различия в течении сочетанного с СД злокачественного процесса было интересно рассмотреть с точки зрения реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси.

Исследование содержания ТГ-рилизинга в гипоталамусе крыс показало, что у животных обоего пола с СД и сочетанием СД с карциномой Герена уровень данного пептида оказался ниже по сравнению с интактными животными: у самок – в 5,5 и 3,6 раза, а у самцов –

в 2,8 и 3,5 раза соответственно (табл. 1). При росте карциномы Герена уровень ТГ-рилизинга в гипоталамусе у самок был ниже, чем у интактных животных, в 2,1 раза, а у самцов не имел значимых отличий. В гипофизе в ответ на снижение уровня ТГ-рилизинга в гипоталамусе у крыс с самостоятельным СД и сочетанном с карциномой Герена уровень ТТГ был ниже, чем у интактных животных: у самок – в 1,9 и 2,3 раза, у самцов – в 1,6 и 1,4 раза соответственно.

Таблица 1

Table 1

Содержание ТГ-рилизинга в гипоталамусе и ТТГ в гипофизе крыс при росте карциномы Герена на фоне СД

TSH-releasing hormone level in the hypothalamus and TSH level in the pituitary gland in rats with Guerin's carcinoma growth associated with DM

Группы Groups	Самки Females		Самцы Males	
	ТГ-рилизинг в гипоталамусе, пг/гтк TSH-releasing hormone level in the hypothalamus, pcg/ml	ТТГ в гипофизе, мМЕ/гтк TSH level in the pituitary gland, mIU/mL	ТГ-рилизинг в гипоталамусе, пг/гтк TSH-releasing hormone level in the hypothalamus, pcg/ml	ТТГ в гипофизе, мМЕ/гтк TSH level in the pituitary gland, mIU/mL
Интактные Intact	42,57±7,33	0,28±0,026	30,7±2,46	0,25±0,03
СД DM	7,8±1,37 <sup>1,3</sup> p1=0,000261 p3=0,011918	0,15±0,004 <sup>1</sup> p1=0,000140	10,9±2,69 <sup>1,3</sup> p1=0,000058 p3=0,000000	0,16±0,004 <sup>1,3</sup> p1=0,00125 p3=0,000098
Карцинома Герена Guerin's carcinoma	20,5±2,42 <sup>1,2</sup> p1=0,001127 p2=0,000325	0,29±0,028 <sup>2</sup> p2=0,000263	36,1±2,92 <sup>2</sup> p2=0,000011	0,27±0,028 <sup>2</sup> p2=0,000199
СД + карцинома Герена DM + Guerin's carcinoma	11,9±0,49 <sup>1,2,3</sup> p1=0,000725 p2=0,001191 p3=0,001232	0,12±0,007 <sup>1,2,3</sup> p1=0,000017 p2=0,000019 p3=0,000036	8,8±0,63 <sup>1,3</sup> p1=0,000000 p3=0,000000	0,18±0,001 <sup>1,3</sup> p1=0,003134 p3=0,004142

**Примечание.** Значимые отличия по сравнению с: 1 – интактными животными; 2 – группой с СД; 3 – группой с карциномой Герена. Далее обозначения те же.

**Note.** The differences are significant compared with: 1 – intact animals; 2 – animals with DM; 3 – animals with Guerin's carcinoma. Further designations are the same.

В гипофизе крыс с самостоятельной карциномой Герена не установлено значимого изменения содержания ТТГ.

Однонаправленные изменения уровня регуляторных пептидов в гипоталамусе и гипофизе у животных с СД в самостоятельном и сочетанном с карциномой Герена вариантах сопровождались половыми различия-

ми содержания ТГ в щитовидной железе (табл. 2). Установлено, что у самок в ткани щитовидной железы при СД уровень исследованных гормонов был ниже, чем у интактных животных: FT4 в 3,4 раза, FT3 в 15,7 раза, ТТГ в 1,4 раза, а у самцов, напротив, выше: FT4 в 9,4 раза, FT3 в 59,47 раза, ТТГ в 6,5 раза.

Таблица 2  
Table 2

## Уровень тиреоидных гормонов и ТТГ в щитовидной железе у крыс с СД, карциномой Герена и при сочетании СД с карциномой Герена

## Thyroid hormone level and TSH level in the thyroid gland in rats with DM, Guerin's carcinoma and DM+Guerin's carcinoma

Группы Groups	FT4	FT3	ТТГ TSH	FT3/FT4
	САМКИ Females			
Интактные Intact	37,5±2,96	44,9±4,25	1,97±0,03	1,197±0,09
СД DM	10,9±1,01 <sup>1,3</sup> p1=0,000000 p3=0,000001	2,86±0,49 <sup>1,3</sup> p1=0,000000 p3=0,000000	1,407±0,08 <sup>1</sup> p1=0,002001	0,26±0,024 <sup>1,3</sup> p1=0,000427 p3=0,000025
Карцинома Герена Guerin's carcinoma	61,3±0,66 <sup>1,2</sup> p1=0,000001 p2=0,000000	119,6±12,18 <sup>1,2</sup> p1=0,000027 p2=0,000000	1,6±0,058	1,95±0,17 <sup>2</sup> p2=0,000025
СД + карцинома Герена DM + Guerin's carcinoma	7,54±0,44 <sup>1,2,3</sup> p1=0,000000 p2=0,007539 p3=0,000000	1,9±0,109 <sup>1,3</sup> p1=0,000000 p3=0,000000	2,4±0,217 <sup>2,3</sup> p2=0,000048 p3=0,000584	0,25±0,023 <sup>1,3</sup> p1=0,000031 p3=0,000021
	САМЦЫ Males			
Интактные Intact	12,27±1,9	3,65±0,85	0,26±0,02	0,29±0,028
СД DM	115,47±6,04 <sup>1,3</sup> p1=0,000633 p3=0,001127	217,1±4,4 <sup>1,3</sup> p1=0,000000 p3=0,000001	0,217±0,017	1,88±0,18 <sup>1,3</sup> p1=0,000024 p3=0,000043
Карцинома Герена Guerin's carcinoma	59,89±5,37 <sup>1,2</sup> p1=0,000005 p2=0,001127	9,03±2,04 <sup>1,2</sup> p1=0,027282 p2=0,000001	0,207±0,009 <sup>1</sup> p1=0,029006	0,15±0,014 <sup>1,2</sup> p1=0,000382 p2=0,000431
СД + карцинома Герена DM + Guerin's carcinoma	90,9±7,4 <sup>1,3</sup> p1=0,000000 p3=0,00371	164,3±21,38 <sup>1,2,3</sup> p1=0,000001 p2=0,027282 p3=0,000001	0,187±0,011 <sup>1</sup> p1=0,006232	1,81±0,17 <sup>1,3</sup> p1=0,000045 p3=0,000317

При росте карциномы Герена в щитовидной железе и у самок, и у самцов, по сравнению с интактными животными, уровень FT4 и FT3 был выше в 1,6, 2,7, 4,9, 2,5 раза соответственно. Достоверных изменений ТТГ у самок не обнаружено, тогда как у самцов отмечено снижение в 1,26 раза.

У животных основной группы в щитовидной железе установлены разнонаправленные изменения в зависимости от пола. У самок уровень FT4 и FT3 оказался ниже в 5 и 23,6 раза по сравнению с интактными животными. У сам-

цов, напротив, содержание FT4 и FT3 было выше в 7,4 и 45 раз. При этом концентрация ТТГ в щитовидной железе у самок оказалась в 1,2 раза выше, а у самцов в 1,4 раза ниже, чем у интактных животных.

Известно, что отношение FT3/FT4 и ТТГ могут быть положительно связаны с параметрами риска метаболического синдрома, включая инсулинорезистентность. При этом соотношение FT3/FT4 имеет большую прогностическую силу, чем ТТГ, для метаболического синдрома как у мужчин, так и у женщин [14].

Расчет коэффициента соотношения тиреоидных гормонов показал, что у самок, по сравнению с показателями интактных животных, в щитовидной железе FT3/FT4 было снижено при наличии СД в самостоятельном или сочетанном со злокачественным ростом варианте в среднем в 4,7 раза, а у самцов, напротив, повышено в 6,3 и 6,1 раза соответственно. При самостоятельном росте карциномы Герена у самок это отношение было повышено в 1,6 раза, а у самцов снижено в 1,9 раза.

Изменения в центральных регуляторных системах в ответ на развитие СД в самостоятельном и сочетанном со злокачественным ростом вариантах не имели половых различий, тогда как в щитовидной железе установлена половая специфичность. Так как в клинике функциональная активность щитовидной железы диагностируется по показателям крови, представлял интерес анализ уровня ТГ в крови.

Кроме исследования содержания ТГ в тканях, было проведено определение уровня FT3, FT4 и ТТГ в крови у крыс контрольных и основной групп. Результаты показали, что под влиянием СД у самок крыс в крови значимо

(на 20 %) возросло содержание FT4, по сравнению с показателями интактных животных, без изменения уровня FT3 и ТТГ, тогда как у самцов отмечено только возрастание в 1,25 раза уровня ТТГ (табл. 3). При росте карциномы Герена у самок крыс в крови в 1,4 раза был ниже уровень FT4, FT3 и ТТГ, а у самцов отмечено снижение FT4 и FT3 в 2,1 и 1,3 раза, но повышение ТТГ в 1,8 раза по сравнению с показателями интактных крыс. В основной группе у животных обоего пола установлено снижение уровня ТГ: у самок содержание FT4 и FT3 снизилось в 1,7 и 1,6 раза соответственно без значимых отличий в уровне ТТГ, тогда как у самцов отмечено снижение концентрации FT4 и FT3 в среднем в 3,2 раза с повышением уровня ТТГ в 1,6 раза по сравнению с интактными животными.

Установлено, что в крови у самок только при СД соотношение FT3/FT4 было ниже в 1,3–1,4 раза по сравнению с показателями всех групп. У самцов, напротив, при самостоятельном росте карциномы Герена отношение FT3/FT4 оказалось выше, чем у интактных животных, в группе с СД и основной группе, в среднем в 1,5 раза.

Таблица 3  
Table 3

**Содержание тиреоидных гормонов в крови у крыс с СД, карциномой Герена и сочетанием СД и карциномы Герена**

**Thyroid hormone level in blood of rats with DM, Guerin's carcinoma and DM + Guerin's carcinoma**

Группы Groups	FT4, пМ/л pmol/l	FT3, пМ/л pmol/l	FT3/FT4	ТТГ, мкМЕ/мл micro IU/ml
	САМКИ Females			
Интактные Intact	15,69±0,41	5,85±0,17	0,37±0,036	0,11±0,01
СД DM	19,02±0,32 <sup>1</sup> p1=0,00009	5,5±0,15	0,29±0,028 <sup>1,3</sup> p1=0,00026 p3=0,00135	0,11±0,0079
Карцинома Герена Guerin's carcinoma	11,19±0,16 <sup>1</sup> p1=0,00000	4,15±0,18 <sup>1</sup> p1=0,000004	0,37±0,035 <sup>2</sup> p2=0,001997	0,077±0,007 <sup>1</sup> p1=0,036
Карцинома Герена + СД DM + Guerin's carcinoma	9,11±0,58 <sup>1</sup> p1=0,000000	3,7±0,41 <sup>1</sup> p1=0,0002	0,41±0,04 <sup>2</sup> p2=0,00124	0,11±0,01

Группы Groups	FT4, пМ/л pmol/l	FT3, пМ/л pmol/l	FT3/FT4	ТТГ, мкМЕ/мл micro IU/ml
	САМЦЫ Males			
Интактные Intact	20,25±1,64	5,8±0,48	0,29±0,028	0,08±0,0041
СД DM	17,12±1,85 <sup>3</sup> p3=0,000046	7,77±1,39 <sup>3</sup> p3=0,027953	0,25±0,025	0,10±0,0044 <sup>1</sup> p1=0,041
Карцинома Герена Guerin's carcinoma	9,86±0,92 <sup>1,2</sup> p1=0,000046 p2=0,000046	4,3±0,34 <sup>1,2</sup> p1=0,02200 p2=0,027953	0,44±0,04 <sup>1,2</sup> p1=0,000004 p2=0,000347	0,14±0,016 <sup>1,2</sup> p1=0,002; p2=0,0128
Карцинома Герена + СД DM + Guerin's carcinoma	6,3±0,36 <sup>1,2,3</sup> p1=0,000000 p2=0,000029 p3=0,002367	1,84±0,25 <sup>1,2,3</sup> p1=0,000002 p2=0,000679 p3=0,000027	0,29±0,027 <sup>3</sup> p3=0,000014	0,13±0,010 <sup>1,2</sup> p=0,00056; p2=0,0067

**Обсуждение.** Многочисленные исследования показали, что гормоны щитовидной железы воздействуют на различные органы, влияя на метаболизм глюкозы: усиливают всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте, увеличивают активность фосфоенолпируваткарбоксикиназы в печени [15]. Кроме того, ТГ способны контролировать секрецию инсулина. Так, при гипотиреозе наблюдается снижение индуцированной глюкозой секреции инсулина бета-клетками, а реакция бета-клеток на глюкозу или катехоламин при гипертиреозе усиливается из-за увеличения количества бета-клеток [16]. В свою очередь СД влияет на функцию щитовидной железы, изменяя уровень ТТГ и нарушая превращение тироксина в трийодтиронин в периферических тканях [17, 18].

В нашем исследовании было установлено, что у животных обоего пола СД в самостоятельном и сочетанном со злокачественным ростом вариантах вызывал изменения функционирования тиреоидной оси начиная с центральных регуляторных звеньев – гипоталамуса и гипофиза. В норме снижение уровня гипоталамического ТГ-рилизинга сопровождается уменьшением содержания ТТГ в гипофизе, но в крови у экспериментальных животных данные изменения не находили отражения: концентрация ТТГ либо не изменялась (у самок), либо повышалась (у самцов), что может свидетельствовать, во-первых, о воз-

действии СД на тиреоидную ось, во-вторых, о нарушении секреции тиреотропина в кровь, а в-третьих, о том, что показатели крови не всегда отражают состояние центральных регуляторных систем.

Неожиданным оказалось совершенно различное – в зависимости от пола – содержание тиреоидных гормонов в ткани щитовидной железы у крыс с СД, карциномой Герена в самостоятельном и сочетанном с СД вариантах. Если у самок в ответ на снижение в центральных регуляторных звеньях уровня ТГ-рилизинга и ТТГ установлено снижение уровня свободных форм тиреоидных гормонов в щитовидной железе с минимальными значениями при СД как в самостоятельном, так и сочетанном с опухолевым ростом вариантах, то у самцов, напротив, в ответ на низкие показатели регуляторных пептидов гипоталамуса и гипофиза в щитовидной железе выявлены высокие концентрации FT3 и FT4.

Что касается показателей крови, то, несмотря на снижение уровня ТГ-рилизинга в гипоталамусе и ТТГ в гипофизе, у самок крыс с СД в крови значимо повышался уровень FT4 без изменения уровня FT3, а у самцов не установлено каких-либо нарушений в содержании свободных форм ТГ. При росте карциномы Герена в самостоятельном и сочетанном с СД вариантах у животных обоего пола установлено снижение уровня свободных форм тиреоидных гормонов в крови с повышением со-

держания ТТГ только у самцов. То есть по показателям крови у самцов крыс при росте злокачественной опухоли как в самостоятельном варианте, так и на фоне СД можно диагностировать гипотиреоз, тогда как у самок – только low3/low4-синдром.

Имеются литературные данные о том, что гормональный статус щитовидной железы, определяемый по уровню свободных форм тиреоидных гормонов и ТТГ в крови, связан с тяжестью заболевания. При этом низкий уровень FT3 в сыворотке крови является независимым фактором риска повышенной смертности у тяжелобольных [19]. В нашем исследовании значимое снижение уровня FT3 в крови у животных обоего пола в основной группе сопровождалось снижением продолжительности жизни по сравнению с крысами с самостоятельным ростом карциномы Герена.

Настоящее исследование показало, что уровень определяемых тиреоидных гормонов в крови не всегда отражал содержание этих же показателей в ткани железы-продуцента. У самцов крыс основной группы увеличение объемов опухолей, по сравнению с показателями в контрольной группе, несмотря на показатели гипотиреоидного состояния, диагностируемые по сниженному содержанию в крови свободных форм тиреоидных гормонов и повышенному уровню ТТГ, сопровождалось накоплением FT4 и особенно FT3 в ткани щитовидной железы. В то же время у самок основной группы медленный рост объемов первичной опухоли, по сравнению с показателями животных с самостоятельным ростом карциномы Герена, сопровождался low3/low4-синдромом, характеризующимся низким уровнем свободных форм тиреоидных гормонов в крови, неконтролируемым ТТГ, на фоне существенного снижения уровня ТГ и в самой щитовидной железе. Таким образом, половая

специфичность реакции щитовидной железы на СД могла быть одной из причин выявленных различий в росте карциномы Герена при изучаемой коморбидной патологии.

Очевидно, что именно из-за сложности реакции различных звеньев ГТТ-оси и наличия половых различий роль дисфункции щитовидной железы в злокачественных процессах до конца не определена. Экспериментальные исследования по перевивке меланомы B16/F10 мышам демонстрируют существенные нарушения в работе гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и половую зависимость содержания тиреоидных гормонов не только в крови и щитовидной железе, но и в опухолевой ткани [20–22]. В ряде исследований показан защитный эффект гипотиреоза в отношении различных злокачественных опухолей [23], однако в нашем исследовании очевидно, что низкий уровень тиреоидных гормонов в крови был следствием развития исследованных заболеваний, а не их причиной.

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о несомненном влиянии СД на тиреоидную ось у крыс с сочетанной патологией, затрагивающей как центральные регуляторные факторы – гипоталамус и гипофиз, так и периферические органы – щитовидную железу. Вне зависимости от пола СД снижал продолжительность жизни у животных основной группы, но имел половую специфичность влияния на объемы опухолей и метастатическую активность. В зависимости от пола животных СД как в самостоятельном, так и в сочетании с карциномой Герена вариантах вызывал либо накопление свободных форм тиреоидных гормонов в щитовидной железе у самцов, либо их истощение у самок. При этом у самцов по показателям крови можно было говорить о состоянии гипотиреоза, а у самок – о low3/low4-синдроме.

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

### Литература

1. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А. Первичные опухоли и их метастазы в головной мозг: особенности влияния на системный статус тиреоидных гормонов и кортизола. Фундаментальные исследования. 2014; 7 (1): 81–86.

2. *Sinha R.A., Bruinstroop E., Singh B.K., Yen P.M.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypercholesterolemia: Roles of Thyroid Hormones, Metabolites, and Agonists. *Thyroid*. 2019; 29 (9): 1173–1191. DOI: 10.1089/thy.2018.0664.
3. *Gauthier B.R., Sola-García A., Cáliz-Molina M.Á., Lorenzo P.I., Cobo-Vuilleumier N., Capilla-González V., Martin-Montalvo A.* Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020; 19 (11): e13260. DOI: 10.1111/accel.13260.
4. *Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P.* Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (3): 789–824. DOI: 10.1210/er.2018-00163.
5. *Maratou E., Hadjidakis D.J., Peppas M.,* Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2010; 163 (4): 625–630.
6. *Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V., Boutati E., Maratou E., Panagiotakos D.B., Koukkou E., Tzanela M., Thalassinou N., Raptis S.A.* Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 4930–4937. DOI: 10.1210/jc.2006-0478.
7. *Gierach M., Junik R.* The effect of hypothyroidism occurring in patients with metabolic syndrome. *Endokrynologia Polska*. 2015; 66: 288–294. DOI: 10.5603/EP.2015.0036.
8. *Wang C.* The Relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *Journal of Diabetes Research*. 2013; 2013. DOI: 10.1155/2013/390534.
9. *Liu Yu-Chin, Yeh Chau-Ting, Lin Kwang-Huei.* Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (20): 4986. DOI: 10.3390/ijms20204986.
10. *Kim E.Y., Chang Y., Lee K.H., Yun J.-S., Park Y.L., Park C.H., Ahn J., Shin H., Ryu S.* Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study. *International Journal of Cancer*. 2019; 145: 3257–3266. DOI: 10.1002/ijc.32283.
11. *Tran T.V., Maringe C., Benitez Majano S., Rachet B., Boutron-Ruault M.C., Journy N.* Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort. *Cancer Med*. 2021; 10 (13): 4604–4614. DOI: 10.1002/cam4.3978.
12. *Tseng F.Y., Lin W.Y., Li C.I., Li T.C., Lin C.C., Huang K.C.* Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for cancer mortality in adult Taiwanese—a 10 years population-based cohort. *PLoS One*. 2015; 10: e0122955. DOI: 10.1371/journal.pone.0122955.
13. *Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И., Бандовкина В.А., Немашкалова Л.А., Каплиева И.В., Трештаки Л.К., Качесова П.С., Котиева И.М., Морозова М.И., Погорелова Ю.А.* Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте. *Южно-российский онкологический журнал*. 2021; 2 (3): 13–22.
14. *Park S.Y., Park S.E., Jung S.W., Jin H.S., Park I.B., Ahn S.V., Lee S.* Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2017; 87 (1): 87–96. DOI: 10.1111/cen.13345.
15. *Nishi M.* Diabetes mellitus and thyroid diseases. *Diabetol. Int.* 2018; 9: 108–112.
16. *Wang C.* The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *J. Diabetes Res.* 2013; 2013. DOI: 10.1155/2013/390534.
17. *Ray S., Ghosh S.* Thyroid disorders and diabetes mellitus: double trouble. *J. Diabetes Res. Ther.* 2016; 2: 1–7.
18. *Nair A., Jayakumari C., Jabbar P.K., Jayakumar R.V., Raizada N., Gopi A.* Prevalence and associations of hypothyroidism in Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Thyroid Res.* 2018; 2018. DOI: 10.1155/2018/5386129.
19. *Hayriye E.A., Süleyman A., Mustafa Kemal Serez.* Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in non-thyroidal illness syndrome. *European Journal of Internal Medicine*. 2018; 57: 91.
20. *Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д.* Половые различия функционирования щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы B16/F10 у мышей. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (5): 253–258.
21. *Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трештаки Л.К., Черярина Н.Д., Димитриади С.Н., Пржедецкий Ю.В.* Влияние роста перевивной меланомы B16/F10 на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной осей организма у самцов и самок мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2017; 3-2: 118–124.

22. *Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Треницаки Л.К., Бликян М.В.* Содержание гормонов в ткани щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы В16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли у самок мышей. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2017; 198 (4-2): 76–84.
23. *Krashin E., Piekietko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O.* Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 59. DOI: 10.3389/fendo.2019.00059.

*Поступила в редакцию 22.09.2021; принята 15.11.2021.*

#### Авторский коллектив

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

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

**Каплиева Ирина Викторовна** – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

**Сурикова Екатерина Игоревна** – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

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

**Черярина Наталья Дмитриевна** – врач-лаборант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

**Погорелова Юлия Александровна** – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

**Морозова Мария Игоревна** – врач, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

**Салатова Айна Майрбековна** – врач-эндокринолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: salatowaaina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2328-2987>.

**Аракелова Алина Юрьевна** – аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: alina.rybkina@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2739-1307>.

**Образец цитирования**

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Морозова М.И., Салатова А.М., Аракелова А.Ю. Влияние сахарного диабета как коморбидной патологии при росте карциномы Герена на функцию щитовидной железы у крыс обоего пола. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 105–116. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-105-116.

**IMPACT OF DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH GUERIN'S CARCINOMA GROWTH ON THYROID FUNCTION IN MALE AND FEMALE RATS**

**E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, I.V. Kaplieva, E.I. Surikova, I.V. Nes Kubina, N.D. Cheryarina, Yu.A. Pogorelova, M.I. Morozova, A.M. Salatova, A.Yu. Arakelova**

National Medical research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

*Thyroid dysfunction is associated with diabetes and cancer development.*

*The aim of the study was to examine the level of thyroid hormones and TSH in blood serum and thyroid gland, thyrotropin releasing (T-releasing) level in the hypothalamus and TSH level in the pituitary gland in male and female rats with Guerin's carcinoma growth associated with diabetes mellitus (DM).*

*Materials and Methods. White non-linear rats (180–220 g, males and females) were divided into 4 groups (n=9): intact animals; two control groups (inoculated Guerin's carcinoma growth, alloxan-induced DM); the main group (inoculated Guerin's carcinoma growth associated with DM).*

*Results. Life expectancy in male and female animals of the main group decreased by 1.6 times compared to the control animals with Guerin's carcinoma. The tumor volume in females of the main group was less, and in males it was more than in control. An active metastatic process was detected in females. DM caused a decrease in the level of regulatory peptides of hypothalamus and pituitary gland in animals of the main group compared with the control group with carcinoma: in females and males, T-releasing level decreased by 1.7 and 4.1 times, TSH decreased by 2.4 and 1.5 times, respectively. FT3 level was 62.9 times lower and FT4 level was 8.1 times lower in the thyroid gland of female rats of the main group, than those in the group with Guerin's carcinoma, while in males FT3 level was 18 times higher and FT4 level was 1.5 times higher. In males, blood parameters demonstrated symptoms of hypothyroidism, and in females low3/low4 syndrome was registered.*

*Conclusion. DM affects the thyroid axis in rats with comorbidity, affecting the hypothalamus, the pituitary gland, and the thyroid gland.*

**Key words:** diabetes mellitus, Guerin's carcinoma, pituitary gland, hypothalamus, thyroid gland, thyroid hormones.

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

**References**

1. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Salatova A.M., Komarova E.F., Pogorelova Yu.A. Pervichnye opukholy i ikh metastazy v golovnoy mozg: osobennosti vliyaniya na sistemnyy status tireoidnykh gormonov i kortizola [Primary tumors and brain metastases: specific influence on the systemic status of thyroid hormones and cortisol]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 7 (1): 81–86 (in Russian).
2. Sinha R.A., Bruinstroop E., Singh B.K., Yen P.M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypercholesterolemia: Roles of Thyroid Hormones, Metabolites, and Agonists. *Thyroid*. 2019; 29 (9): 1173–1191. DOI: 10.1089/thy.2018.0664.
3. Gauthier B.R., Sola-García A., Cáliz-Molina M.Á., Lorenzo P.I., Cobo-Vuilleumier N., Capilla-González V., Martín-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020; 19 (11): e13260. DOI: 10.1111/acer.13260.
4. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (3): 789–824. DOI: 10.1210/er.2018-00163.
5. Maratou E., Hadjidakis D.J., Peppas M., Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2010; 163 (4): 625–630.

6. Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V., Boutati E., Maratou E., Panagiotakos D.B., Koukkou E., Tzanela M., Thalassinou N., Raptis S.A. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 4930–4937. DOI: 10.1210/jc.2006-0478.
7. Gierach M., Junik R. The effect of hypothyroidism occurring in patients with metabolic syndrome. *Endokrynologia Polska*. 2015; 66: 288–294. DOI: 10.5603/EP.2015.0036.
8. Wang C. The Relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *Journal of Diabetes Research*. 2013; 2013. DOI: 10.1155/2013/390534.
9. Liu Yu-Chin, Yeh Chau-Ting, Lin Kwang-Huei. Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (20): 4986. DOI: 10.3390/ijms20204986.
10. Kim E.Y., Chang Y., Lee K.H., Yun J.-S., Park Y.L., Park C.H., Ahn J., Shin H., Ryu S. Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study. *International Journal of Cancer*. 2019; 145: 3257–3266. DOI: 10.1002/ijc.32283.
11. Tran T.V., Maringe C., Benitez Majano S., Rachet B., Boutron-Ruault M.C., Journy N. Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort. *Cancer Med*. 2021; 10 (13): 4604–4614. DOI: 10.1002/cam4.3978.
12. Tseng F.Y., Lin W.Y., Li C.I., Li T.C., Lin C.C., Huang K.C. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for cancer mortality in adult Taiwanese—a 10 years population-based cohort. *PLoS One*. 2015; 10: e0122955. DOI: 10.1371/journal.pone.0122955.
13. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Surikova E.I., Shikhlyarova A.I., Bandovkina V.A., Nemashkalova L.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Kachesova P.S., Kotieva I.M., Morozova M.I., Pogorelova Yu.A. Funktsional'noe sostoyanie mitokhondriy kardiomiotsitov pri zlokachestvennom protsesse na fone komorbidnoy patologii v eksperimente [Functional state of cardiomyocyte mitochondria in malignant process in presence of comorbid pathology in experiment]. *Yuzhno-rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2021; 2 (3): 13–22 (in Russian).
14. Park S.Y., Park S.E., Jung S.W., Jin H.S., Park I.B., Ahn S.V., Lee S. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2017; 87 (1): 87–96. DOI: 10.1111/cen.13345.
15. Nishi M. Diabetes mellitus and thyroid diseases. *Diabetol. Int.* 2018; 9: 108–112.
16. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *J. Diabetes Res.* 2013; 2013. DOI: 10.1155/2013/390534.
17. Ray S., Ghosh S. Thyroid disorders and diabetes mellitus: double trouble. *J. Diabetes Res. Ther.* 2016; 2: 1–7.
18. Nair A., Jayakumari C., Jabbar P.K., Jayakumar R.V., Raizada N., Gopi A. Prevalence and associations of hypothyroidism in Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Thyroid Res.* 2018; 2018. DOI: 10.1155/2018/5386129.
19. Hayriye E.A., Süleyman A., Mustafa Kemal Serez. Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in non-thyroidal illness syndrome. *European Journal of Internal Medicine*. 2018; 57: 91.
20. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Cheryarina N.D. Polovye razlichiya funktsionirovaniya shchitovidnoy zhelezy v dinamike rosta perevivnoy melanomy V16/F10 u myshey [Gender differences in the thyroid gland functioning in growth dynamics of transplanted B16/F10 melanoma in mice]. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2016; 21 (5): 253–258 (in Russian).
21. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Dimitriadi S.N., Przhedetskiy Yu.V. Vliyanie rosta perevivnoy melanomy V16/F10 na funktsionirovanie gipotalamogipofizarno-nadpochechnikovoy i tireoidnoy osey organizma u samtsov i samok myshey [Influence of transplantable B16/F10 melanoma growth on hypothalamic-pituitary-adrenal and thyroid axes in male and female mice]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki*. 2017; 3-2: 118–124 (in Russian).
22. Kotieva I.M., Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Trepitaki L.K., Blikyan M.V. Soderzhanie gormonov v tkani shchitovidnoy zhelezy v dinamike rosta perevivnoy melanomy V16/F10, vosproizvedennoy na fone khronicheskoy neyrogennoy boli u samok myshey [Hormone levels in thyroid tissue in the dynamics of growth of transplantable B16/F10 melanoma in female mice with chronic neurogenic pain]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki*. 2017; 198 (4-2): 76–84 (in Russian).

23. Krashin E., Piekietko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 59. DOI: 10.3389/fendo.2019.00059.

Received 29 September 2021; accepted 15 November 2021.

### Information about the authors

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

**Bandovkina Valeriya Akhtyamovna**, Doctor of Sciences (Biology), National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

**Kaplieva Irina Viktorovna**, Doctor of Sciences (Medicine), National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

**Surikova Ekaterina Igorevna**, Candidate of Sciences (Biology), National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

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

**Cheryarina Natal'ya Dmitrievna**, Laboratory Assistant, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

**Pogorelova Yuliya Aleksandrovna**, Candidate of Sciences (Biology), National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

**Morozova Mariya Igorevna**, Physician, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

**Salatova Ayna Mayrbekovna**, Thyroid Specialist, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

**Arakelova Alina Yur'evna**, Post-graduate Student, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: alina.rybkina@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2739-1307>.

### For citation

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Morozova M.I., Salatova A.M., Arakelova A.Yu. Vliyanie sakharnogo diabeta kak komorbidnoy patologii pri roste kartsinomy Gerena na funktsiyu shchitovidnoy zhelezy u kryss oboego pola [Impact of diabetes mellitus associated with Guerin's carcinoma growth on thyroid function in male and female rats]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 1: 105–116. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-105-116 (in Russian).

УДК 616.943;616.24-002-07

DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-117-124

## ПНЕВМОЦИСТНЫЙ ХРОНИОСЕПСИС КАК ВАРИАНТ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ИНФЕКЦИИ: НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

В.Н. Герасимов<sup>1,2</sup>, Е.В. Слесарева<sup>2</sup>, Т.И. Кузнецова<sup>2</sup>, Я.С. Абузова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия;

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

*Пневмоцистная инфекция, вызванная возбудителем *Pneumocystis jiroveci*, продолжает возглавлять список оппортунистических инфекций, поражая в основном лиц с различными формами иммунодефицита и недоношенных детей. Генерализованные формы данного заболевания у иммунонескомпromетированных пациентов встречаются крайне редко и не имеют патогномоничных симптомов, что часто затрудняет своевременную диагностику и лечение.*

*Цель работы – изучение клинических и морфологических проявлений генерализованного пневмоцистоза и уточнение некоторых аспектов его дифференциальной диагностики на примере аутопсийного случая.*

*Материалы и методы. Для гистоморфологического исследования аутоптата печени, легкого, поджелудочной железы, красного костного мозга, головного мозга, сердца, селезенки фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы стандартной толщины окрашивали гематоксилин-эозином, после чего изучали гистологические препараты с помощью светового микроскопа. Результаты гистоморфологического исследования анализировали совместно с материалами истории болезни.*

*Результаты. Показано, что для генерализованной формы пневмоцистоза характерны следующие неспецифические клинические проявления: фебрильная лихорадка, интоксикация, непродуктивный кашель, одышка при малой нагрузке, повышение уровня печеночных трансаминаз, лейкоцитоз. Гистологические проявления включали в себя очаги пневмоцист на разных стадиях развития как в паренхиме, так и в интерстиции многих внутренних органов, таких как печень, почки, селезенка, головной мозг, красный костный мозг, легкие, матка. Сохранность гистоархитектоники органов зависела от количества пневмоцистных очагов и степени пораженности органов.*

*Выводы. Редкость встречаемости генерализованной формы пневмоцистной инфекции, длительный бессимптомный период, сочетание с другими сопутствующими заболеваниями, сложность лабораторной диагностики приводят к росту летальности. Дифференциальную диагностику генерализованной формы пневмоцистной инфекции следует проводить с острыми респираторными заболеваниями, цитомегаловирусной инфекцией, микоплазмозом, хламидиозом, токсоплазмозом, туберкулезом, саркоидозом, опухолевыми заболеваниями, лимфогранулематозом, коллагенозами. Наиболее информативными методами являются ИФА, НРИФ, РИФ, ПЦР.*

**Ключевые слова:** генерализованный пневмоцистоз, пневмоцистный хронический сепсис.

**Введение.** В настоящее время наблюдается значительный рост заболеваемости атипичными пневмониями, в т.ч. вызванными возбудителями оппортунистических инфекций, развивающихся у лиц с иммунодефицитами разной этиологии. Так, пневмоцистная пневмония, вызванная возбудителем *Pneumocystis jiroveci* (прежнее название *P. carinii*), продолжает возглавлять список оппортунистических инфекций и занимает 4-е место в структуре смертности от ВИЧ-ассоциированных инфекций после туберкулеза, бактериаль-

ной пневмонии и инфекционного эндокардита. Смерть от пневмоцистной пневмонии фиксируется в 7,1 % всех вскрытий умерших от ВИЧ-ассоциированных инфекций [1]. Несмотря на то что официальная статистика заболеваемости в РФ демонстрирует низкие показатели пневмоцистоза, его истинная частота встречаемости, по мнению различных исследователей, остается неясной из-за сложности постановки этиологического диагноза на основании клинических проявлений и слабого уровня лабораторной диагностики [1–6].

На современном этапе в клинической практике пневмоцистная инфекция чаще всего выявляется в виде пневмоцистной пневмонии у иммуноскомпрометированных пациентов, а именно у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, недоношенных или ослабленных новорожденных детей. Пневмоцистная пневмония, как правило, протекает как острое респираторное заболевание, обострение хронических бронхолегочных заболеваний, интерстициальная пневмония с нарушением газообмена, редко выходя за пределы легких, что связано с низкой вирулентностью возбудителя. Однако на фоне нарушенного или ослабленного иммунитета пневмоцистоз может проявляться в виде внелегочных поражений (надпочечников, щитовидной железы, сердца, кожи, костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и т.д.) [1, 2, 6, 7].

Рост числа случаев атипичных пневмоний, отсутствие патогномичных симптомов, слабый уровень лабораторной диагностики затрудняют своевременное диагностирование и лечение пневмоцистной инфекции, в связи с чем изучение клинико-морфологических особенностей и дифференциальной диагностики генерализованной формы пневмоцистоза представляется весьма актуальным.

**Цель исследования.** Изучение клинических и морфологических проявлений генерализованного пневмоцистоза и уточнение некоторых аспектов его дифференциальной диагностики на примере аутопсийного случая.

**Материалы и методы.** Вскрытие проводилось в условиях патологоанатомического отделения ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница по стандартной методике. Для гистологического исследования аутопаты печени, легкого, поджелудочной железы, красного костного мозга, головного мозга, сердца, селезенки фиксировались в 10 % нейтральном формалине, после чего заливались в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином. Изучение гистологических препаратов проводилось с помощью светового микроскопа Carl Zeiss Primo Star. После получения результатов патологоанатомического и гистологического исследований ретроспективно анализировались материалы истории болезни.

## Результаты

**Анамнез болезни.** Больная П. 65 лет поступила в терапевтическое отделение ГУЗ УОКБ с жалобами на длительную лихорадку (температура 38–39 °С), общую прогрессирующую слабость, отсутствие аппетита, головокружение, одышку при малой нагрузке, непродуктивный сухой кашель, профузную потливость в ночное время.

**Объективно.** При поступлении состояние больной средней тяжести. Кожные покровы бледные, лимфоузлы не увеличены. Температура 38,4 °С. Дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ритмичные, ЧСС 96 уд./мин, АД 130/80. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, печень, селезенка не изменены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон, стул в норме, диурез в норме, отеков нет. Молочные железы без изменений, дополнительные образования не пальпируются.

**Данные обследования.** Общий анализ крови: Hb – 80 г/л, Eг –  $2,73 \times 10^{12}/л$ , Leu –  $21,2 \times 10^9/л$ , СОЭ – 77 мм/ч, нейтрофилы – 53,5 %, эозинофилы – 2,8 %, лимфоциты – 29,6 %, моноциты – 13,4 %, ревматоидный фактор – 162 мг/мл, тромбоциты –  $442 \times 10^9/л$ . Биохимический анализ крови: общий белок – 53,1 г/л, АЛТ – 57,1 ед/л, АСТ – 74,1 ед/л, АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) – 36 с, протромбиновое время – 20 с. Анализ крови на ДНК вируса Эпштейна – Барр, на плазмодий малярии, реакцию Видаля, LE-клетки, на РПГА с эритроцитарным диагностикумом, с сыпно-тифозным диагностикумом, на ГЛПС, антитела к ВИЧ, HCV, HbAg отрицательный. Показатели анализа крови на АФП и стерильность крови в норме. Диаскинтест, анализ крови на СА 19-9 (онкомаркер) отрицательные. Анализ крови на пресепсин – 308 пг/мл.

Общий анализ мочи, урография, колонофиброскопия, анализ крови на гормоны щитовидной железы значимых патологий не выявили.

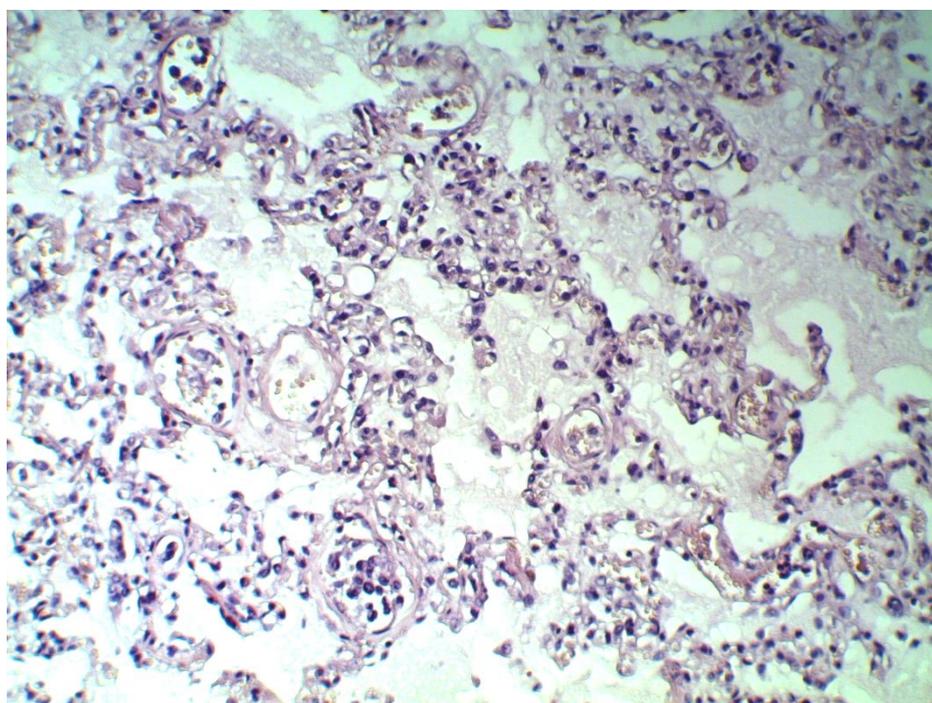
Проведена стерильная пункция в типичном месте. Приготовлен мазок костного мозга, сделана миелограмма: миелобласты – 1,4 (0,3–2,9), промиелоциты – 0,20 (1–4,1), ми-

елоциты – 9,0 (7–12,2), нейтрофильные метамиелоциты – 7,6 (8–15), палочкоядерные нейтрофилы – 13,4 (12,8–23,7), сегментоядерные нейтрофилы – 25,4 (13,1–24,1), эозинофилы – 2,4 (0,5–5,8), базофилы – 0,2 (0,0–0,5), лимфоциты – 7,0 (4,3–13,7), моноциты – 2,20 (0,3–2,9), плазматические клетки – 7,5 (0,1–1,8), эритробласты базофильные – 6,0 (1,4–4,6), эритробласты полихроматофильные – 16,8 (8,9–16,9), эритробласты оксифильные – 1,2 (1,4–4,6). Плазматических клеток 7,5 %, есть единичные двухъядерные скопления клеток. Эритропоэз по нормобластическому типу, мегакариоцитарный росток сохранный, активный.

Рентгенография кистей, стоп, локтевых, коленных и тазобедренных суставов выявила дегенеративно-дистрофические, деформирующие изменения суставов. Рентгенография органов грудной клетки показала, что легочные поля не имеют очаговых и инфильтративных изменений, сердце в норме. Компьютерная томография выявила признаки фибромиомы матки, пневмофиброз легких; МРТ органов брюшной полости – выраженную гепатомегалию, жировой гепатоз.

Проведен консилиум в составе онколога, гематолога, пульмонолога, ревматолога, кардиолога, хирурга, гастроэнтеролога, а также консультации эндокринолога и инфекциониста. Диагностированы ревматоидный полиартрит, ревматоидный полимиозит, анемия. Однако выявленные заболевания не объясняли полную клиническую картину и тяжесть состояния больной. Несмотря на проводимую интенсивную дезинтоксикационную терапию, констатирована смерть больной.

*Аутопсийное гистологическое исследование* внутренних органов показало следующее. Межальвеолярные перегородки легких малокровны, отечны, утолщены за счет скопления круглоядерных клеток типа плазматических и гистиоцитов. В просвете альвеол наблюдаются плотные пенистые массы с наличием округлых многоядерных пневмоцист. В просвете капилляров – мелкоочаговые скопления пневмоцист. Во всех полях зрения – мелкоочаговые ателектазы и дисателектазы с умеренным перибронхиальным фиброзом стромы. Сосуды паренхимы отечны, в просвете – эритроциты (рис. 1).

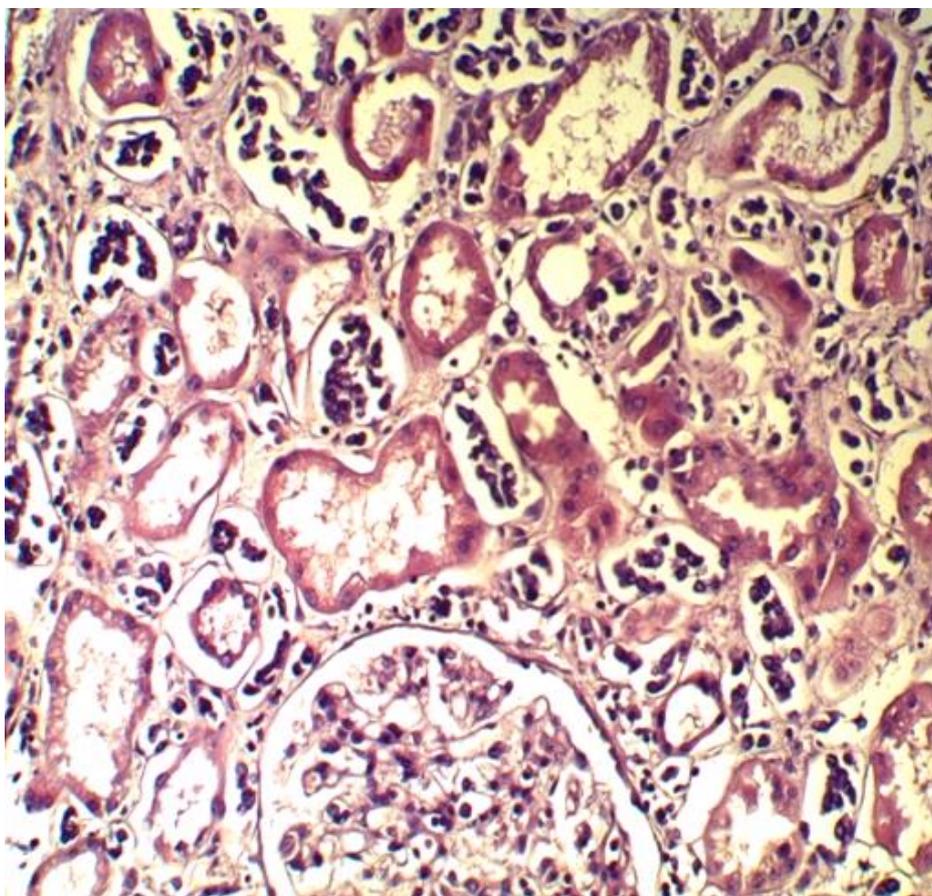


**Рис. 1.** Пневмоцистоз в легких. В альвеолах и интерстиции наблюдаются мелкие темноокрашенные клетки пневмоцист. Ув.  $\times 300$ , гематоксилин-эозин

**Fig. 1.** Pneumocystis pneumonia. Small dark-colored pneumocystis cells are observed in the alveoli and interstitium tissue. Light micrograph, magnification 300, H&E stain

Структура печени сохранена, в гепатоцитах – явления белковой дистрофии по типу мутного набухания. Наблюдается выраженный отек пространств Диссе со сдавлением печеночных клеток. В синусоидах и сосудах капиллярного типа – скопления круглых пневмоцист. Гистоархитектоника селезенки не определяется: нет дифференцировки на белую и красную пульпу. Отмечаются диффузные скопления округлых многоядерных клеток пневмоцист и клеток лимфоидного ряда без формиро-

вания фолликулов и герминативных центров. Местами наблюдаются очаговые скопления сидерофагов. Структура почек сохранена. Отмечается выраженный отек. Эпителий извитых и прямых канальцев – с дистрофическими изменениями по типу мутного набухания. В интерстиции и сосудах – мелкоочаговые скопления округлых паразитарных клеток. Клубочки малокровные, петли отечные, очаговый гиалиноз стенок сосудов. Отмечаются атрофия и гиалиноз отдельных клубочков (рис. 2).



**Рис. 2.** Пневмоцистоз в почках. В интерстиции наблюдаются мелкие темноокрашенные скопления клеток пневмоцист, эпителий канальцев дистрофически изменен.

Ув. ×300, гематоксилин-эозин

**Fig. 2.** Pneumocystosis in the kidneys. There are small dark-colored pneumocystis cells in the interstitium tissue; degeneration of tubule epithelial cells is observed. Light micrograph, magnification 300, H&E stain

В сосудах поджелудочной железы, головного мозга, матки и яичников также наблюдаются очаговые скопления округлых многоядерных паразитарных клеток.

**Обсуждение.** Согласно анамнезу, объективному состоянию больной при осмотре и

результатам общего анализа крови (снижение уровня гемоглобина, увеличение времени осадочных проб, лейкоцитоз) основным в картине заболевания являлся воспалительный процесс и интоксикационный синдром неясной этиологии. Биохимический анализ крови позволил

выявить увеличение уровней АЛТ и АСТ, снижение уровня общего белка – свидетельства поражения печеночной паренхимы, нарушения ее белковосинтетической функции.

С целью постановки клинического диагноза и подбора необходимой схемы терапии проводилась дифференциальная диагностика с наиболее распространенными заболеваниями, дающими сходную клиническую картину: злокачественными новообразованиями, в т.ч. лимфогранулематозом и миеломной болезнью, туберкулезом, саркоидозом, коллагенозами (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), некоторыми паразитарными инфекциями, малярией, бактериальными и вирусными инфекциями.

По результатам рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной полости в легких выявлен пневмофиброз и отсутствие очаговых изменений, что позволило исключить злокачественные новообразования, туберкулез и саркоидоз легких. Об этом же свидетельствовал отрицательный результат диаскинтеста, нормальные размеры селезенки и лимфоузлов, нормально выраженные миелоцитарные, эритроцитарные, мегакариоцитарные ростки в миелограмме костного мозга и отрицательный результат теста на вирус Эпштейна – Барр.

Рентгенография кистей, стоп, локтевых, коленных и тазобедренных суставов выявила дегенеративно-дистрофические, деформирующие изменения суставов, что в сочетании с высоким уровнем ревматоидного фактора в крови позволило установить ревматоидный артрит. Однако данное заболевание не могло объяснить тяжелое общее состояние больной и выраженный интоксикационный синдром.

Многочисленное исследование крови на стерильность с отрицательным результатом и отсутствие наиболее распространенных вирусных маркеров в совокупности с данными инструментальных методов исследований позволило исключить большинство бактериальных и вирусных инфекций. В то же время высокий уровень СОЭ (77 мм/ч), лейкоцитоз, относительно высокий уровень белка пресептина (308 пг/мл), а также общий статус больной (периодически спутанное сознание, лихо-

радка, слабость, одышка) указывали на возможное развитие септического процесса, этиология и входные ворота которого остались неизвестными.

Патологоанатомическое исследование дало возможность выявить причину заболевания. При микроскопическом исследовании во многих органах обнаружены скопления пневмоцист. В легких наблюдались ателектазы и дисателектазы, утолщенность и отечность интерстиция, в просветах альвеол легких и сосудах встречались очаги пневмоцист в стадии прецисты и цисты, что соответствует типичной картине пневмоцистной пневмонии II стадии – ателектатической [2]. Скопления пневмоцист обнаружены и в других органах. Так, в матке, яичниках, головном мозге, почках, поджелудочной железе скопления пневмоцист не вызывали серьезного нарушения гистоархитектоники органов, тогда как в печени они приводили к отеку, гепатомегалии и дистрофическим изменениям в гепатоцитах. В селезенке наиболее заметные изменения были связаны с утратой деления на белую и красную пульпу, что свидетельствует об истощении лимфоидного ростка в связи с длительным течением воспалительного процесса. Таким образом, множественные очаги пневмоцист, обнаруженные в различных органах, характеризовали генерализованную форму пневмоцистной инфекции (пневмоцистная хроническая сепсис), что клинически вызывало высокую температуру, интоксикацию, непродуктивный кашель, одышку при малой нагрузке.

Согласно клиническим рекомендациям [8] дифференцировать пневмоцистную инфекцию следует от острых респираторных заболеваний, цитомегаловирусной инфекции, микоплазмоза, хламидиоза, вирусной пневмонии, токсоплазмоза, туберкулеза, саркоидоза, опухолевых заболеваний легких, лимфогранулематоза, заболеваний группы коллагенозов.

Для лабораторной диагностики пневмоцистной инфекции в настоящее время используются паразитологические, иммунобиологические, молекулярно-генетические методы [9, 10]. Многочисленные попытки культивировать этот возбудитель на различного рода питательных средах не увенчались успехом.

Паразитологические методы основаны на прямом морфологическом выявлении пневмоцист в биологическом материале. Для прижизненного выявления пневмоцист исследуют свободно отделяемую мокроту, индуцированную мокроту, бронхоальвеолярный лаваж, трахеальный аспират, трансбронхиальный биоптат.

Метод ИФА позволяет выявлять в сыворотке крови антитела класса IgM и IgG. Методами непрямой и прямой иммунофлюоресценции можно определять антигены пневмоцисты в различном биологическом материале. Для диагностики пневмоцистной инфекции может применяться метод ПЦР. Он основан на обнаружении фрагмента генома возбудителя. Однако надо учитывать тот факт, что 10 % населения являются пневмоцистоносителями, поэтому необходимо использовать количественный метод, так как применение только качественного метода ПЦР не является диагностическим, поскольку он выявляет все формы заболевания, включая и латентные, как правило, не требующие специфического лечения. Для точной диагностики пневмоцистоза необходимо использовать все предложенные методы в комплексе, поскольку не у всех иммунокомпromетированных лиц вырабатываются специфические противопневмоцистные антитела, которые диагностируются методом

ИФА, а также не у всех пациентов можно получить биологический материал для использования его в НРИФ и ПЦР.

Несмотря на большую значимость пневмоцистоза в бронхолегочной патологии, проблема качественной диагностики этой инфекции остается актуальной. Существующие зарубежные тест-системы дороги и недоступны практическому здравоохранению нашей страны.

**Заключение.** Генерализованная форма пневмоцистной инфекции вследствие ее редкой встречаемости, долгого бессимптомного периода, сочетания с другими сопутствующими заболеваниями, сложности лабораторной диагностики имеет высокую летальность. Дифференциальную диагностику генерализованной формы пневмоцистной инфекции следует проводить с острыми респираторными заболеваниями, цитомегаловирусной инфекцией, микоплазмозом, хламидиозом, вирусной пневмонией, токсоплазмозом, туберкулезом, саркоидозом, опухолевыми заболеваниями легких, лимфогранулематозом, заболеваниями группы коллагенозов. Наиболее информативными методами диагностики в настоящий момент являются ИФА, НРИФ, РИФ, ПЦР. Требуется разработка и внедрение алгоритмов диагностики пневмоцистной инфекции.

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

### Литература

1. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зимица В.Н., Тишкевич О.А. Морфологические особенности пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции. Пульмонология. 2012; 5: 56–61.
2. Каражас Н.В. Пневмоцистоз. Современное состояние проблемы. Альманах клинической медицины. 2010; 23: 49–55.
3. Гольдштейн В.Д. Пневмонии. М.: Бином; 2011. 128.
4. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. СПб.: СОТИС; 2002. 352.
5. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. М.: Медицина; 2003. 485.
6. Carajas N.V., Dehnic A.V. Pneumocystis pneumonia: clinical and microbiological aspects. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 1999; 1 (1): 12–22.
7. Боровицкий В.С. Пневмоцистная пневмония. Этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция). Проблемы медицинской микологии. 2012; 14 (1): 13–20.
8. Пневмоцистоз – актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение): методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2010. 31.
9. Ладовская В.М. Лабораторная диагностика пневмоцистной инфекции (оценка существующих методов окраски возбудителя и применения кристаллического фиолетового для индикации *P. carinii* в патологическом материале). Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1994; 4: 22–23.

10. Сафонова А.П., Шипулина О.Ю., Шахгильдян В.И. Молекулярная диагностика пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008; 3: 58–60.

Поступила в редакцию 19.11.2021; принята 01.02.2022.

#### Авторский коллектив

**Герасимов Виктор Николаевич** – врач-патологоанатом высшей категории, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1819-3678>.

**Слесарева Елена Васильевна** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой морфологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3326-7863>.

**Кузнецова Татьяна Ивановна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры морфологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0909-734X>.

**Абузова Яна Сергеевна** – врач-патологоанатом, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5191-3278>.

#### Образец цитирования

Герасимов В.Н., Слесарева Е.В., Кузнецова Т.И., Абузова Я.С. Пневмоцистный хронiosepsis как вариант течения пневмоцистной инфекции: наблюдение из практики. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 117–124. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-117-124.

## PNEUMOCYSTIS CHRONIOSEPSIS AS AN OPTION OF PNEUMOCYSTIS INFECTION PROGRESSION: CASE REPORT

V.N. Gerasimov<sup>1,2</sup>, E.V. Slesareva<sup>2</sup>, T.I. Kuznetsova<sup>2</sup>, Ya.S. Abuzova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

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

*Pneumocystis infection caused by *Pneumocystis jiroveci* tops the list of opportunistic infections, affecting mainly premature babies and people with various types of immunodeficiency disorders. Generalized forms of the disease in immunocompromised patients are extremely rare and do not have any pathognomonic symptoms, which often makes timely diagnosis and treatment difficult.*

*The aim of the paper is to study clinical and morphological manifestations of generalized pneumocystosis and to clarify some aspects of its differential diagnosis as illustrated by an autopsy case.*

*Materials and Methods. For histomorphological examination, autopsies of the liver, lung, pancreas, red bone marrow, brain, heart, and spleen were fixed in 10 % neutral formalin and embedded in paraffin. Sections of standard thickness were stained with hematoxylin-eosin; then histologic specimen were studied under a light microscope. The results of the histomorphological study were analyzed along with the medical history.*

*Results. It has been shown that the following nonspecific clinical manifestations were specifically attributed to the generalized form of pneumocystosis: febrile fever, intoxication, non-productive cough, shortness of breath on little exertion, increased levels of hepatic transaminases, and leukocytosis. Histological manifestations included pneumocystis foci at different stages of development both in the parenchyma and in the interstitium of many internal organs, such as the liver, kidneys, spleen, brain, red bone marrow, lungs, and uterus. The preservation of the organ histoarchitectonics depended on the number of pneumocystis foci and the degree of organ damage.*

*Conclusion. The generalized form of pneumocystis infection is very rare and it can be combined with other concomitant diseases. Moreover, it is characterized by a long asymptomatic period and complexity of laboratory diagnostics, so its mortality constantly increases. Generalized form of pneumocystis infection should be differentiated from acute respiratory diseases, cytomegalovirus infection, mycoplasmosis, chlamydia, toxoplasmosis, tuberculosis, sarcoidosis, neoplastic diseases, lymphogranulomatosis, and collagenoses, where the most precise methods are ELISA, indirect immunofluorescence test, immunofluorescence test, and PCR.*

**Key words:** *generalized pneumocystosis, pneumocystis chroniosepsis.*

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

## References

1. Zyuzya Yu.R., Parkhomenko Yu.G., Zimina V.N., Tishkevich O.A. Morfologicheskie osobennosti pnevmotsistnoy pnevmonii pri VICH-infektsii [Morphological characteristics of pneumocystis pneumonia in HIV infection]. *Pul'monologiya*. 2012; 5: 56–61 (in Russian).
2. Karazhas N.V. Pnevmtsistoz. Sovremennoe sostoyanie problem [Pneumocystosis. State of the problem]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2010; 23: 49–55 (in Russian).
3. Gol'dshteyn V.D. *Pnevmonii* [Pneumonia]. Moscow: Binom; 2011. 128 (in Russian).
4. Tsinzerling A.V., Tsinzerling V.A. *Sovremennye infektsii. Patologicheskaya anatomiya i voprosy patogeneza* [Modern infections. Pathological anatomy and pathogenesis]. St. Petersburg: SOTIS; 2002. 352 (in Russian).
5. Pokrovskiy V.V., Ermak T.N., Belyaeva V.V., Yurin O.G. *VICH-infektsiya: klinika, diagnostika i lechenie* [HIV infection: Clinical picture, diagnosis and treatment]. Moscow: Meditsina; 2003. 485 (in Russian).
6. Carajas N.V., Dehnic A.V. Pneumocystis pneumonia: clinical and microbiological aspects. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 1999; 1 (1): 12–22.
7. Borovitskiy V.S. Pnevmtsistnaya pnevmoniya. Etiologiya, patogenez, klinika, differentsial'naya diagnostika, lechenie (lektsiya) [Pneumocystis pneumonia. Etiology, pathogenesis, clinical picture, differential diagnosis, and treatment (lecture)]. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2012; 14 (1): 13–20 (in Russian).
8. *Pnevmtsistoz – aktual'naya immunodefitsit-assotsirovannaya infektsiya (epidemiologiya, klinika, diagnostika i lechenie): Metodicheskie rekomendatsii* [Pneumocystosis as a topical immunodeficiency-associated infection (epidemiology, clinical picture, diagnosis and treatment): Guidelines]. Moscow: Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2010. 31 (in Russian).
9. Ladovskaya V.M. Laboratornaya diagnostika pnevmotsistnoy infektsii (otsenka sushchestvuyushchikh metodov okraski vzbuditelya i primeneniya kristallicheskogo fioletovogo dlya indikatsii P. carinii v patologicheskom materiale) [Laboratory diagnostics of pneumocystis infection (evaluation of existing methods of pathogen staining and use of crystal violet to indicate P. carinii in pathological material)]. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 1994; 4: 22–23 (in Russian).
10. Safonova A.P., Shipulina O.Yu., Shakhgil'dyan V.I. Molekulyarnaya diagnostika pnevmotsistnoy pnevmonii u VICH-infitsirovannykh bol'nykh s legochnoy patologiyey [Molecular diagnosis of pneumocystis pneumonia in HIV-infected patients with pulmonary pathology]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2008; 3: 58–60 (in Russian).

Received 19 November 2021; accepted 01 February 2022.

## Information about the authors

**Gerasimov Viktor Nikolaevich**, Advanced Pathologist, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432017, Russia, Ulyanovsk, Tret'ego Internatsionala St., 7; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1819-3678>.

**Slesareva Elena Vasil'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Morphology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3326-7863>.

**Kuznetsova Tat'yana Ivanovna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Morphology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0909-734X>.

**Abuzova Yana Sergeevna**, Pathologist, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432017, Russia, Ulyanovsk, Tret'ego Internatsionala St., 7; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5191-3278>.

## For citation

Gerasimov V.N., Slesareva E.V., Kuznetsova T.I., Abuzova Ya.S. Pnevmtsistnyy khroniosepsis kak variant techeniya pnevmotsistnoy infektsii: nablyudenie iz praktiki [Pneumocystis chroniosepsis as an option of pneumocystis infection progression: Case report]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 1: 117–124. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-117-124 (in Russian).

УДК 616.314.17-008.1

DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-125-134

## ЗНАЧИМОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ДЕГРАДАЦИИ КОЛЛАГЕНОВЫХ ФИБРИЛЛ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ

А.Н. Захватов<sup>1</sup>, Д.А. Хайдар<sup>2</sup>, Т.В. Тарасова<sup>1</sup>,  
А.Ю. Паршина<sup>1</sup>, В.О. Тимошкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский  
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия;  
<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

*Определение роли процессов свободнорадикального окисления липидов, выявление основных предикторов повреждения открывают возможности применения и внедрения новых лечебно-диагностических технологий в лечебную практику.*

*Цель. Оценка активности свободнорадикальных процессов повреждения и выявление их сопряженности с нарушениями обмена коллагена в динамике заболевания на модели экспериментального пародонтита.*

*Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 60 белых нелинейных крысах путем воспроизведения модели пародонтита по методике К.Д. Школьной, В.Г. Атрушкевич (патент RU №2625295 от 12.07.2017). Производилась оценка общей активности свободнорадикального окисления, антиоксидантного потенциала по параметрам биохемилюминесценции. Активность процессов свободнорадикального окисления липидов оценивалась по показателям первичных и вторичных продуктов перекисидации. Оценка метаболизма коллагена производилась посредством использования методики П.Н. Шараева.*

*Результаты. При моделировании пародонтита определялся высокий уровень показателей свободнорадикального окисления при одновременном снижении антиоксидантного потенциала на протяжении всего эксперимента, что свидетельствовало о значительном угнетении способности антиоксидантной системы организма к нейтрализации реакций биорадикального окисления. Образующиеся свободные радикалы вызывали деструкцию коллагена, формирующего каркас соединительнотканых структур пародонта, что подтверждалось повышением содержания оксипролина за счет его свободной и пептидосвязанной фракций на протяжении всего эксперимента. На конечных этапах исследования определялось повышение концентрации белковосвязанного оксипролина на фоне сохраняющихся высоких показателей свободного оксипролина, что объяснялось образованием патологических грануляций и фибриллярного коллагена, имеющего неполноценную короткоцепочечную структуру.*

*Выводы. Хронический пародонтит характеризуется нарушениями биорадикального баланса с последующим развитием оксидативного стресса, индуцирующего дегенерацию коллагеновых структур пародонта. Полученные данные обосновывают применение маркеров перекисидации и метаболизма коллагена как диагностических критериев, позволяющих прогнозировать течение пародонтита, а также определяют необходимость включения в терапию препаратов антиоксидантного типа действия.*

**Ключевые слова:** пародонтит, воспаление, оксидативный стресс, деструкция коллагена, антиоксиданты.

**Введение.** Хронический пародонтит представляет собой патологию пародонта, поражающую до 90 % населения планеты, являющуюся одной из основных причин потери зубов и тем самым приобретающую высокую социальную значимость [1].

Поражение пародонта опосредовано колонизацией микроорганизмов, обладающих

высоким пародонтопатогенным потенциалом и цитотоксическим действием за счет выработки большого количества ферментов и их метаболитов [2–5]. Продукция токсинов ведет к активации тканевых макрофагов с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ ), обладающих хемотаксическим действием в отноше-

нии нейтрофилов, дегрануляция которых способствует высвобождению матриксных металлопротеиназ, гидролизующих молекулы коллагена, что приводит к его разрушению [6–8]. Активация иммунокомпетентных клеток способствует гиперпродукции активных форм кислорода (АФК), оказывающих прямое деструктивное действие на клеточные структуры пародонта и инициирующих свободно-радикальное окисление липидов [9]. Недостаточный антиоксидантный потенциал клеток, проявляющийся невозможностью нейтрализации повышенной выработки АФК, приводит к развитию оксидативного стресса, сопровождающегося утратой клетками регуляторных функций, формированием вторичных деструктивных процессов [10–13]. Хронизация воспаления ведет к неуклонно прогрессирующему разрушению соединительнотканного каркаса пародонта, что приводит к последующей потере зубов [14–18].

Исследование активности процессов свободнорадикального окисления, выявление их сопряженности с нарушениями обмена коллагена и последующей его деструкции представляют высокий интерес в связи с возможностью определения роли основных предикторов повреждения, что будет способствовать разработке новых способов диагностики и своевременного лечения пародонтита уже на ранних этапах его формирования, тем самым предупреждая развитие и поддержание хронического воспаления.

**Цель исследования.** Оценка активности свободнорадикальных процессов повреждения и выявление их сопряженности с нарушениями обмена коллагена в динамике заболевания на модели экспериментального пародонтита.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 60 белых беспородных крысах обоего пола массой 200–250 г, содержащихся в стандартных лабораторных условиях учебного вивария Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева. Эксперимент проведен в соответствии с международными этическими нормами, изложенными в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург,

1986). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева.

Животные были разделены на 2 серии. Первую серию составили интактные животные в количестве 30 особей. Вторая серия (30 крыс) использовалась для воспроизведения модели экспериментального пародонтита, предложенной К.Д. Школьной, В.Г. Атрушкевич. Животным трехкратно (на 1, 3 и 5-е сут) внутримышечно вводили преднизолон в дозе 12 мг/кг массы тела. На 5-е сут с момента последнего введения преднизолона животным под общим наркозом (золетил 0,03 мл внутримышечно) фиксировали лигатуру путем прошивания межзубного сосочка между первым и вторым молярами верхней челюсти слева, закрепляя узел с вестибулярной стороны пломбирочным материалом на фоне приема мягкого корма [19]. Активность процессов свободнорадикального окисления липидов оценивали по показателям продуктов перекисаации: малонового диальдегида (МДА) при спонтанном и железоиндуцированном (Fe-МДА) окислении, диеновых конъюгатов (ДК). Активность антиоксидантного потенциала определяли по уровню основных ферментов крови – каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Общую активность свободнорадикального окисления оценивали по параметрам биохемиллюминесценции, полученным с использованием флюориметра-хемилюминометра «Флюорат – 02 – АБЛФ-Т» (Россия): максимальной интенсивности свечения ( $I_{max}$ ), светосуммы хемилюминесценции (S).

Оценку метаболизма коллагена проводили с использованием методики П.Н. Шараева, направленной на определение концентрации свободного (СО), пептидосвязанного (ПСО) и белковосвязанного (БСО) оксипролина [20].

Контроль результатов исследования проводили после снятия лигатуры на 3, 7 и 28-е сут. Вывод животных из эксперимента осуществляли на 28-е сут под общей анестезией путем декапитации. Статистический анализ результатов осуществляли с использованием профессионального программного пакета SPSS.

**Результаты и обсуждение.** На 3-и сут после снятия лигатуры отмечалось повышение концентрации ДК крови опытной группы в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с интактными показателями (табл. 1). Выявлялось увеличение уровня МДА плазмы и эритроцитов в 2,1 ( $p < 0,001$ ) и 1,9 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. Определялось повышение концентрации МДА при железоиндуцированном окислении в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) в плазме крови и в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ) в эритроцитах. Данное повышение уровня первичных и вторичных метаболитов перекисного окисления липидов свидетельствует о резкой интенсификации свободнорадикальных механизмов повреждения на фоне альтеративного и экссудативного воспаления. Эти условия способствуют угнетению антиоксидантного потенциала клеток, активации распада и торможения ресинтеза ферментов антиоксидантной системы, о чем свидетельствует снижение уровня каталазы плазмы крови и эритроцитов в 3,2 ( $p < 0,001$ ) и 2,0 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно, а уровня СОД – в 3,1 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с аналогичными показателями интактной группы (табл. 2).

Высокая интенсивность свободнорадикального окисления подтверждалась данными, полученными методом биохимилюминесцентного анализа: отмечалось увеличение максимальной интенсивности свечения  $I_{\max}$  в 2,2 раза относительно должных показателей ( $p < 0,001$ ) в сочетании с повышением значения светосуммы  $S$  на 90,7 % ( $p < 0,001$ ). Полученные данные говорят об истощении возможностей антиоксидантной системы и прогрессировании мембранодеструктивных процессов.

На 3-и сут отмечалось нарушение метаболизма коллагена с преобладанием и резкой активацией катаболических реакций, что говорит о развитии деструктивных процессов соединительнотканного каркаса пародонта. Это подтверждалось увеличением концентрации СО на 126,9 % ( $p < 0,001$ ) и ПСО на 91,5 % ( $p < 0,001$ ) в сочетании с уменьшением коэффициента ПСО/СО на 16,7 % ( $p < 0,05$ ). Показатель БСО, свидетельствующий об усилении синтеза коллагена, не имел достоверного изменения ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

На 7-е сут эксперимента наблюдалось повышение концентрации ДК на 146,7 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями интактной группы. Уровень МДА плазмы при спонтанном окислении повысился на 102,4 % ( $p < 0,001$ ), при железоиндуцированном окислении – на 111,6 % ( $p < 0,001$ ) относительно данных интактной группы животных. Увеличение концентрации МДА эритроцитов при спонтанном окислении составило 78,4 % ( $p < 0,001$ ), при железоиндуцированном – 80,4 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с аналогичными показателями интактной группы. В ходе проведения сравнительного анализа концентраций продуктов свободнорадикального окисления на 3-и и 7-е сут в опытной группе статистически значимых отличий не выявлено ( $p_1 > 0,05$ ).

Отмечалось снижение уровня активности ферментов антиоксидантной системы: концентрации каталазы в плазме крови и эритроцитах – на 64,0 % ( $p < 0,001$ ) и 45,0 % ( $p < 0,001$ ) соответственно относительно данных интактной группы животных (табл. 2). Уровень СОД был снижен на 65,1 % ( $p < 0,001$ ). При сравнении с показателями 3-х сут определялось увеличение концентрации каталазы плазмы на 13,9 % ( $p_1 < 0,05$ ).

Сохранение высокой интенсивности свободнорадикальных процессов подтверждалось биохимилюминесцентным исследованием, в ходе которого было выявлено превышение нормативных значений показателями интенсивности свечения  $I_{\max}$  на 109,5 % ( $p < 0,001$ ) и светосуммы  $S$  на 81,5 % ( $p < 0,001$ ).

На 7-е сут во второй серии содержание СО в плазме крови существенно не отличалось от аналогичного показателя 3-х сут эксперимента ( $p_1 > 0,05$ ), тем самым подтверждая продолжающуюся деструкцию коллагеновых структур. На этом фоне отмечалось повышение концентрации ПСО на 262,9 % ( $p < 0,001$ ) и БСО на 55,3 % ( $p < 0,001$ ). Отношение ПСО/СО увеличилось до  $0,89 \pm 0,14$  ( $p < 0,001$ ), что на 64,9 % выше показателей интактной группы. Полученные данные свидетельствовали об активации анаболических реакций метаболизма коллагена в сочетании с сохраняющимся достаточно высоким уровнем деструктивных процессов, происходящих в пародонтальной ткани.

Таблица 1  
Table 1

Динамика показателей свободнорадикальных процессов  
при экспериментальном пародонтите  
Dynamics of free radical processes in experimental periodontitis

Показатель Parameter	Контрольная группа (n=30) Control group (n=30)	Опытная группа (n=30) Experimental group (n=30)		
		3-и сут Day 3	7-е сут Day 7	28-е сут Day 28
ДК, ед/мл Diene conjugates, U/ml	0,15±0,05	0,38±0,06*	0,37±0,04*	0,34±0,05*
МДА плазмы, мкмоль/л Plasma MDA, μmol/l	4,93±0,28	10,11±0,77*	9,98±0,59*	9,11±0,51*
Fe-МДА плазмы, мкмоль/л Plasma Fe-MDA, μmol/l	9,58±0,32	21,72±1,72*	20,27±1,31*	19,76±1,36*
МДА эритроцитов, мкмоль/л Erythrocyte MDA, μmol/l	8,14±0,55	15,73±1,12*	14,52±0,88*	13,18±0,76*
Fe-МДА эритроцитов, мкмоль/л Erythrocyte Fe-MDA, μmol/l	17,49±1,42	32,39±1,53*	31,56±1,47*	30,32±1,15*

**Примечание.** \* – достоверность различий с показателями интактной группы (p<0,001).

**Note.** \* – the differences are significant compared with the intact group (p<0.001).

Таблица 2  
Table 2

Динамика показателей антиоксидантной системы и биохемилуминограммы  
при экспериментальном пародонтите

Dynamics of the antioxidant system and bioluminogram in experimental periodontitis

Показатель Parameter	Контрольная группа (n=30) Control group (n=30)	Опытная группа (n=30) Experimental group (n=30)		
		3-и сут Day 3	7-е сут Day 7	28-е сут Day 28
Каталаза плазмы, мккат/(с·л) Plasma catalase, μkat/L	1,14±0,05	0,36±0,03*	0,41±0,04 <sup>+</sup>	<b>0,48±0,03*</b>
Каталаза эритроцитов, мккат/(с·л) Erythrocyte catalase, μkat/L	2,31±0,13	1,18±0,07*	1,27±0,09*	1,31±0,08*
СОД, ед. акт. SOD, units act.	1,29±0,05	0,42±0,04*	0,45±0,05*	0,51±0,06*
I <sub>max</sub> , mv/s I <sub>max</sub> , mv/sec	1,79±0,11	3,92±0,18*	3,75±0,18*	3,53±0,16*
S, mv/s S, mv/sec	27,52±0,76	52,49±3,37*	49,95±2,16*	47,93±2,21*

**Примечание.** \* – достоверность различий с показателями интактной группы (p<0,001); <sup>+</sup> – достоверность различий с показателями серии на 3-и сут (p<sub>1</sub><0,05); **жирный шрифт** – достоверность различий с показателями серии на 7-е сут эксперимента (p<sub>2</sub><0,05).

**Note.** \* – the differences are significant compared with the intact group (p<0.001); <sup>+</sup> – the differences are significant compared with the experimental group (Day 3) (p<sub>1</sub><0.05); **bold font** – the differences are significant compared with the experimental group (Day 7) (p<sub>2</sub><0.05).

На 28-е сут эксперимента обозначилась тенденция к ограничению увеличения уровней первичных и вторичных метаболитов свободнорадикального повреждения, но данные показатели по-прежнему превышали должные значения: уровень ДК – на 126,7 % ( $p < 0,001$ ), МДА плазмы и эритроцитов – на 84,8 % ( $p < 0,001$ ) и 61,9 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. Концентрация МДА в условиях железоиндуцированного окисления превышала аналогичные показатели интактной серии на 106,3 % ( $p < 0,001$ ) в эритроцитах и на 73,4 % ( $p < 0,001$ ) в плазме крови.

Активность каталазы плазмы и эритроцитов к концу эксперимента незначительно возросла, но по-прежнему была ниже нормативных значений в 2,4 ( $p < 0,001$ ) и 1,8 ( $p < 0,001$ ) раза. Уровень супероксиддисмутазы был ниже, чем в интактной группе, в 2,5 ( $p < 0,001$ ) раза.

Сохранение высокого уровня активности свободнорадикального окисления и невоз-

можность его нейтрализации эндогенной антиоксидантной системой подтверждались данными, полученными в ходе проведения биохемилюминесцентного анализа: показатель максимальной интенсивности свечения  $I_{\max}$  превышал нормальное значение на 97,2 % ( $p < 0,001$ ), величина светосуммы  $S$  – на 74,2 % ( $p < 0,001$ ).

К завершению эксперимента (на 28-е сут) отмечалось снижение концентрации  $CO$ , но она по-прежнему превышала значения у интактных животных в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ). Отмечался дальнейший рост уровней БСО и ПСО в 2,1 ( $p < 0,001$ ) и в 5,3 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. Наблюдалось повышение коэффициента ПСО/ $CO$  на 241,4 % относительно показателей интактной серии. Это указывало на активацию процессов фибриллогенеза в области патологических грануляций, образовавшихся в десневых карманах, и формирование фиброзной дегенерации пародонтальных тканей.

Таблица 3

Table 3

### Динамика показателей метаболизма коллагена при экспериментальном пародонтите

#### Dynamics of collagen metabolism in experimental periodontitis

Показатель Parameter	Контрольная группа (n=30) Control group (n=30)	Опытная группа (n=30) Experimental group (n=30)		
		3-и сут Day 3	7-е сут Day 7	28-е сут Day 28
$CO$ , мкмоль/л Free oxuproline, $\mu\text{mol/l}$	13,78±0,48	31,26±0,85*	30,15±1,07*	28,58±0,88*
ПСО, мкмоль/л Peptide-bound oxuproline, $\mu\text{mol/l}$	7,38±0,37	14,13±0,71*	26,78±1,13*	<b>39,13±1,37*</b>
БСО, мкмоль/л Protein-bound oxuproline, $\mu\text{mol/l}$	51,23±0,93	52,11±1,55	79,56±1,53*	<b>105,23±2,44*</b>

**Примечание.** \* – достоверность различий с показателями интактной группы ( $p < 0,001$ ); **жирный шрифт** – достоверность различий с показателями серии на 7-е сут эксперимента ( $p_2 < 0,05$ ).

**Note.** \* – the differences are significant compared with the intact group ( $p < 0.001$ ); **bold font** – the differences are significant compared with the experimental group (Day 7) ( $p_2 < 0.05$ ).

Проведенный корреляционный анализ выявил сильную прямую связь показателей свободнорадикальных процессов окисления с маркерами метаболизма коллагена и обрат-

ную корреляционную связь с антиоксидантным энзимным потенциалом (табл. 4), что указывало на сопряженность исследуемых патогенетических механизмов.

Таблица 4  
Table 4**Корреляционная зависимость между показателями свободнорадикальных процессов и метаболизма коллагена при экспериментальном пародонтите****Correlation dependence between parameters of free radical processes and collagen metabolism in experimental periodontitis**

Показатель Parameter	МДА плазмы, мкмоль/л Plasma MDA, µmol/l	Fe-МДА плазмы, мкмоль/л Plasma Fe-MDA, µmol/l	ДК, ед/мл Diene conjugates, U/ml	Каталаза плазмы, мккат/(с·л) Plasma catalase, µkat/(s×l)	СОД, ед. акт. SOD, units act.	I max, mv/s I max, mv/sec	S, mv/s S, mv/sec
	Корреляционный показатель Пирсона Pearson's correlation index						
СО, мкмоль/л Free oxuproline, µmol/l	<b>0,95</b>	<b>0,93</b>	<b>-0,98</b>	<b>-0,78</b>	<b>-0,99</b>	<b>0,99</b>	<b>0,98</b>
ПСО, мкмоль/л Peptide-bound oxuproline, µmol/l	<b>0,92</b>	<b>0,97</b>	<b>-0,96</b>	<b>-0,84</b>	<b>0,98</b>	<b>-0,99</b>	<b>0,78</b>
БСО, мкмоль/л Protein-bound oxuproline, µmol/l	<b>0,91</b>	<b>0,97</b>	<b>-0,96</b>	<b>-0,81</b>	<b>0,98</b>	<b>-0,99</b>	<b>0,99</b>

**Заключение.** Экспериментальное воспроизведение пародонтита сопровождалось возрастающей активацией воспалительных процессов и последующей деструкцией пародонтальных структур, что способствовало активации биорадикальных процессов. Образующиеся в ходе этого процесса активные формы кислорода, взаимодействуя с компонентами мембран клеток, способствовали интенсификации процессов перекисного окисления липидов, что проявлялось многократным повышением первичных и вторичных метаболитов липопероксидации с сохранением данного уровня на протяжении всего эксперимента. Это сопровождалось повреждением и истощением антиоксидантной системы, о чем свидетельствовало угнетение каталазной и супероксиддисмутазной активности. В условиях гиперпродукции АФК нейтрофилами антиоксидантная система организма теряет способность нейтрализовать их повышенную выработку, что обосновывает необходимость включения в терапию препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами.

Проведенный корреляционный анализ выявил сильную зависимость между показате-

лями липопероксидации и метаболизма коллагена, тем самым подтверждая сопряженность биорадикальных оксидативных процессов с деструктивными изменениями коллагеновых структур пародонта. В первые дни исследования отмечалось значительное повышение уровня СО, что свидетельствовало о преобладании катаболических процессов метаболизма коллагена. В последующем происходило увеличение уровней БСО, ПСО на фоне сохраняющихся высоких показателей СО. Это объясняется интенсификацией процессов фибриллогенеза, приводящих к разрастанию грануляционной ткани в области имеющих десневых карманов, уже более подверженной действию лизосомальных ферментов в силу ее нестабильной структуры.

Таким образом, полученные данные обосновывают применение маркеров свободнорадикального окисления и метаболизма коллагена как диагностических критериев, позволяющих прогнозировать течение пародонтита и оценивать эффективность проводимого лечения, а также аргументируют необходимость включения в комплексную терапию препаратов антиоксидантного типа действия.

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

### Литература

1. *Синев И.И., Нестеров А.М., Садыков М.И., Хайкин М.Б.* Современный взгляд на комплексное лечение пациентов с хроническим локализованным пародонтитом средней степени тяжести (обзор литературы). Аспирантский вестник Поволжья. 2020; 20 (1-2): 108–121. DOI: 0.17816/2072-2354.2020.20.1.108-121.
2. *Pereira Valerie Anithra, Pai B.S. Jagadish, Pattanshetty Rashmi S.* A review on models of pathogenesis in periodontitis. International Journal of Advanced Research. 2017; 5: 1115–1124. DOI: 10.21474/IJAR01/6065.
3. *Baňasová L., Kamodyová N., Janšáková K.* Salivary DNA and markers of oxidative stress in patients with chronic periodontitis. Clin. Oral Invest. 2015; 19: 201–207. DOI: 10.1007/s00784-014-1236-z.
4. *Usui M., Onizuka S., Sato T., Kokabu S., Ariyoshi W., Nakashima K.* Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis – Periodontal bacteria and inflammation. Jpn. Dent. Sci. Rev. 2021; 57: 201–208. DOI: 10.1016/j.jdsr.2021.09.005.
5. *Mira A., Simon-Soro A., Curtis M.A.* Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. Journal of Clinical Periodontology. 2017; 44 (18): 23–38. DOI: 10.1111/jcpe.12671.
6. *Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю.* Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2019; 2: 3–16. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040.
7. *Kang W., Hu Z., Ge S.* Healthy and Inflamed Gingival Fibroblasts Differ in Their Inflammatory Response to Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide. Inflammation. 2016; 39 (5): 1842–1852. DOI: 10.1007/s10753-016-0421-4.
8. *Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В.* Клинико-диагностические характеристики слюварных матриксных металлопротеиназ как потенциальных биомаркеров при хроническом пародонтите. Лабораторная служба. 2020; 9 (4): 54–58. DOI: 10.17116/labs2020904154.
9. *Almubarak A., Tanagala K.K.K., Papapanou P.N., Lalla E., Momen-Heravi F.* Disruption of Monocyte and Macrophage Homeostasis in Periodontitis. Front. Immunol. 2020; 11: 330. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00330.
10. *Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В.* Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014; 12 (4): 13–21. DOI: 10.17816/RCF12413-21.
11. *Hajishengallis G., Korostoff J.M.* Revisiting the Page & Schroeder model: The good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. Periodontology. 2000. 2017; 75 (1): 116–151. DOI: 10.1111/prd.12181.
12. *Fang C., Wu L., Zhao M.J.* Periodontitis Exacerbates Benign Prostatic Hyperplasia through Regulation of Oxidative Stress and Inflammation. Oxid. Med. Cell Longev. 2021; 2021: 2094665. DOI: 10.1155/2021/2094665.
13. *Kang W., Hu Z., Ge S.* Healthy and inflamed gingival fibroblasts differ in their inflammatory response to Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide. Inflammation. 2016; 39 (5): 1842–1852. DOI: 10.1007/s10753-016-0421-4.
14. *Захватов А.Н., Козлов С.А., Аткина Н.А., Дудоров И.И.* Динамика уровня цитокинов при экспериментальном посттравматическом артрите. Медицинская иммунология. 2016; 18 (1): 91–96. DOI: 10.15789/1563-0625-2016-1-91-96.
15. *Callaway D.A., Jiang J.X.* Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases. Journal of Bone and Mineral Metabolism. 2015; 33 (4): 359–370. DOI: 10.1007/s00774-015-0656-4.
16. *Кондюрова Е.В., Прытков В.А., Власов А.П.* Метаболические нарушения при хроническом генерализованном пародонтите. Российский стоматологический журнал. 2016; 20 (5): 251–256. DOI: 10.18821/1728-28022016.
17. *Malanotte J.A., Ribeiro L.F.C., Peretti A.L.* Low-Level Laser Effect on Peripheral Sciatic Regeneration Under the Systemic Inflammatory Condition of Periodontal Disease. J. Lasers Med. Sci. 2020; 11 (1): 56–64. DOI: 10.15171/jlms.2020.10.

18. Chatterjee D., Chatterjee A., Kalra D., Kapoor A., Vijay S., Jain S. Role of adjunct use of omega 3 fatty acids in periodontal therapy of periodontitis. A systematic review and meta-analysis. *J. Oral. Biol. Craniofac. Res.* 2022; 12 (1): 55–62. DOI: 10.1016/j.jobcr.2021.10.005.
19. Школьная К.Д., Атрушкевич В.Г., Берченко Г.Н. Патент РФ № 2625295; 2017.
20. Шараев П.Н. Методы исследования обмена коллагена в клинике. Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии: материалы конференции биохимиков Урала, Поволжья и Западной Сибири. Ижевск; 2001: 150–153.

Поступила в редакцию 25.11.2021; принята 07.02.2022.

#### Авторский коллектив

**Захватов Алексей Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии им. профессора Н.И. Атясова, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: zachvatan78@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1433-0337>.

**Хайдар Далила Али** – ассистент кафедры общей и клинической стоматологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: dhaidarA@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8519-3408>.

**Тарасова Татьяна Викторовна** – доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: 9023060@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9745-9739>.

**Паршина Алина Юрьевна** – студентка 5 курса Медицинского института, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: alinaparshina2000@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0415-1132>.

**Тимошкин Владислав Олегович** – студент 6 курса Медицинского института, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: vladislav.timoshkin.99@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2490-9353>.

#### Образец цитирования

Захватов А.Н., Хайдар Д.А., Тарасова Т.В., Паршина А.Ю., Тимошкин В.О. Значимость свободнорадикальных процессов в деградации коллагеновых фибрилл при экспериментальном пародонтите. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 125–134. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-125-134.

## IMPACT OF LIPID PEROXIDATION ON COLLAGEN FIBRIL DEGRADATION IN EXPERIMENTAL PERIODONTITIS

A.N. Zakhvatov<sup>1</sup>, D.A. Khaydar<sup>2</sup>, T.V. Tarasova<sup>1</sup>, A.Yu. Parshina<sup>1</sup>, V.O. Timoshkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

*Lipid peroxidation analysis and identification of the main damage predictors lead to introduction of new diagnostic and treatment technologies into medical practice.*

*The aim of the study was to evaluate the activity of free radical damage processes and identify their association with collagen metabolism disorders in the disease dynamics in experimental periodontitis.*

*Materials and Methods. An experimental study was carried out on 60 white non-linear rats. A rat model of periodontitis was reproduced according to K.D. Shkolnaya and V.G. Atrushkevich method (Patent RU No. 2625295, December 07, 2017). The overall activity of free radical oxidation and antioxidant potential was assessed according to biochemiluminescence parameters. Lipid peroxidation activity was assessed according to the parameters of primary and secondary peroxidation products. Collagen metabolism was assessed by P.N. Sharaev method.*

*Results.* The rat model of periodontitis demonstrated a high level of free radical oxidation parameters. At the same time decrease in the antioxidant potential was observed throughout the experiment. It proved a significant inhibition of the antioxidant system ability to neutralize bioradical oxidation reactions. The resulting free radicals caused the collagen destruction, which formed the frame of the periodontal connective tissue structures. It was confirmed by hydroxyproline increase due to its free and peptide-bound fractions throughout the experiment. Finally, an increase in protein-bound hydroxyproline was determined against the background of high levels of free hydroxyproline, which was explained by the formation of pathological granulations and fibrillar collagen with an inferior short-chain structure.

*Conclusion.* Chronic periodontitis is characterized by disturbances in the bioradical balance followed by the oxidative stress development, which induces the dystrophy of periodontal collagen structures. The data obtained substantiate the use of collagen peroxidation and metabolism markers as diagnostic criteria to predict the course of periodontitis, and also prove the importance of antioxidants.

**Key words:** periodontitis, inflammation, oxidative stress, collagen destruction, antioxidants.

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

## References

1. Sinev I.I., Nesterov A.M., Sadykov M.I., Khaykin M.B. Sovremennyy vzglyad na kompleksnoe lechenie patsientov s khronicheskim lokalizovannym parodontitom sredney stepeni tyazhesti (obzor literatury) [Modern view on integrated treatment of patients with chronic localized periodontitis of medium severity (literature review)]. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2020; 20 (1-2): 108–121. DOI: 0.17816/2072-2354.2020.20.1.108-121 (in Russian).
2. Pereira Valerie Anithra, Pai B.S. Jagadish, Pattanshetty Rashmi S. A review on models of pathogenesis in periodontitis. *International Journal of Advanced Research*. 2017; 5: 1115–1124. DOI: 10.21474/IJAR01/6065.
3. Baňasová L., Kamodyová N., Janšáková K. Salivary DNA and markers of oxidative stress in patients with chronic periodontitis. *Clin. Oral Invest.* 2015; 19: 201–207. DOI: 10.1007/s00784-014-1236-z.
4. Usui M., Onizuka S., Sato T., Kokabu S., Ariyoshi W., Nakashima K. Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis – Periodontal bacteria and inflammation. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2021; 57: 201–208. DOI: 10.1016/j.jdsr.2021.09.005.
5. Mira A., Simon-Soro A., Curtis M.A. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017; 44 (18): 23–38. DOI: 10.1111/jcpe.12671.
6. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matriksnyye metalloproteinazy i ikh inhibitory [Matrix metalloproteinases and their inhibitors]. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019; 2: 3–16. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040 (in Russian).
7. Kang W., Hu Z., Ge S. Healthy and Inflamed Gingival Fibroblasts Differ in Their Inflammatory Response to Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide. *Inflammation*. 2016; 39 (5): 1842–1852. DOI: 10.1007/s10753-016-0421-4.
8. Bazarnyy V.V., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., Svetlakova E.N., Mandra Yu.V. Kliniko-diagnosticheskie kharakteristiki salivarnykh matriksnykh metalloproteinaz kak potentsial'nykh biomarkerov pri khronicheskom parodontite [Clinical and diagnostic characteristics of salivary matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic periodontitis]. *Laboratornaya sluzhba*. 2020; 9 (4): 54–58. DOI: 10.17116/labs2020904154 (in Russian).
9. Almubarak A., Tanagala K.K.K., Papapanou P.N., Lalla E., Momen-Heravi F. Disruption of Monocyte and Macrophage Homeostasis in Periodontitis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 330. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00330.
10. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. Rol' aktivnykh form kisloroda v fiziologii i patologii kletki i ikh farmakologicheskaya regulyatsiya [Role of reactive oxygen species in cell physiology and pathology and their pharmacological regulation]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2014; 12 (4): 13–21. DOI: 10.17816/RCF12413-21 (in Russian).
11. Hajishengallis G., Korostoff J.M. Revisiting the Page & Schroeder model: The good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontology*. 2000. 2017; 75 (1): 116–151. DOI: 10.1111/prd.12181.
12. Fang C., Wu L., Zhao M.J. Periodontitis Exacerbates Benign Prostatic Hyperplasia through Regulation of Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 2021: 2094665. DOI: 10.1155/2021/2094665.

13. Kang W., Hu Z., Ge S. Healthy and inflamed gingival fibroblasts differ in their inflammatory response to Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide. *Inflammation*. 2016; 39 (5): 1842–1852. DOI: 10.1007/s10753-016-0421-4.
14. Zakhvatov A.N., Kozlov S.A., Atkina N.A., Dudorov I.I. Dinamika urovnya tsitokinov pri eksperimental'nom posttravmaticheskom artrite [Dynamics of the cytokine level in experimental post-traumatic arthritis]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2016; 18 (1): 91–96. DOI: 10.15789/1563-0625-2016-1-91-96 (in Russian).
15. Callaway D.A., Jiang J.X. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2015; 33 (4): 359–370. DOI: 10.1007/s00774-015-0656-4.
16. Kondyurova E.V., Prytkov V.A., Vlasov A.P. Metabolicheskie narusheniya pri khronicheskom generalizovannom parodontite [Metabolic disorders in chronic generalized periodontitis]. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2016; 20 (5): 251–256. DOI: 10.18821/1728-28022016 (in Russian).
17. Malanotte J.A., Ribeiro L.F.C., Peretti A.L. Low-Level Laser Effect on Peripheral Sciatic Regeneration Under the Systemic Inflammatory Condition of Periodontal Disease. *J. Lasers Med. Sci.* 2020; 11 (1): 56–64. DOI: 10.15171/jlms.2020.10.
18. Chatterjee D., Chatterjee A., Kalra D., Kapoor A., Vijay S., Jain S. Role of adjunct use of omega 3 fatty acids in periodontal therapy of periodontitis. A systematic review and meta-analysis. *J. Oral. Biol. Craniofac. Res.* 2022; 12 (1): 55–62. DOI: 10.1016/j.jobcr.2021.10.005.
19. Shkol'naya K.D., Atrushkevich V.G., Berchenko G.N. *Patent RF № 2625295*; 2017 (in Russian).
20. Sharaev P.N. Metody issledovaniya obmena kollagena v klinike [Methods for studying collagen metabolism in the clinic]. *Aktual'nye problemy teoreticheskoy i prikladnoy biokhimii: materialy konferentsii biokhimikov Urala, Povolzh'ya i Zapadnoy Sibiri*. Izhevsk; 2001: 150–153 (in Russian).

Received 25 November 2021; accepted 07 February 2022.

#### Information about the authors

**Zakhvatov Aleksey Nikolaevich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of General Surgery named after professor N.I. Atyasov, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: zachvatan78@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1433-0337>.

**Khaydar Dalila Ali**, Teaching Assistant, Chair of General and Clinical Dentistry, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: dhaidarA@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8519-3408>.

**Tarasova Tat'yana Viktorovna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: 9023060@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9745-9739>.

**Parshina Alina Yur'evna**, 5<sup>th</sup>-year Student, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: alinaparshina2000@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0415-1132>.

**Timoshkin Vladislav Olegovich**, 6<sup>th</sup>-year Student, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: vladislav.timoshkin.99@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2490-9353>.

#### For citation

Zakhvatov A.N., Khaydar D.A., Tarasova T.V., Parshina A.Yu., Timoshkin V.O. Znachimost' svobodnoradikal'nykh protsessov v degradatsii kollagenovykh fibrill pri eksperimental'nom parodontite [Impact of lipid peroxidation on collagen fibril degradation in experimental periodontitis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 1: 125–134. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-125-134 (in Russian).

УДК 612.1:599.323.45

DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-135-146

## ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА НА КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ КРОВИ КРЫС В ПОКОЕ, ПРИ СВОБОДНОМ ПЛАВАНИИ И ПЛАВАНИИ С ГРУЗОМ В ТЕСТЕ «ДО ОТКАЗА»

Н.П. Монгалев<sup>1</sup>, Л.Ю. Рубцова<sup>1</sup>, Н.А. Вахнина<sup>1</sup>, В.Д. Шадрин<sup>1</sup>,  
О.Н. Чупахин<sup>2</sup>, Е.Р. Бойко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,  
г. Екатеринбург, Россия

*Цель.* Определение влияния сукцинатсодержащего препарата на реакцию клеточного состава крови крыс в условиях покоя, свободного плавания и плавания с грузом в тесте «до отказа».

*Материалы и методы.* Исследование проводили на практически здоровых половозрелых самцах крыс линии Wistar массой тела 250–300 г. Животные получали сукцинатсодержащий препарат (мезо-2,3-димеркаптоянтарную кислоту) в состоянии покоя, перед свободным плаванием и плаванием с грузом, равным 4 % массы тела, за 12 ч до начала физической нагрузки. В крови определяли уровень гемоглобина, гематокрита, количество эритроцитов, ретикулоцитов и лейкоцитов с распределением их субпопуляционного состава. Измеряли диаметр 100 ретикулоцитов, а также эритроцитов, окрашенных по Романовскому – Гимза и бриллиантовым крезильовым синим. Значимость различий реакций клеток крови у исследованных животных определяли методом Краскела – Уоллиса с использованием пакета WRS2 программы R (версия 3.4.2).

*Результаты.* Использование сукцинатсодержащего препарата у животных повлияло на увеличение пролиферативной активности в основном лимфоидной ткани. В состоянии покоя показатели клеточного состава крови у крыс соответствовали результатам после свободного плавания без использования сукцинатсодержащего препарата, что рассматривается как переход функционального состояния организма на уровень, соответствующий реализации физической нагрузки. Эффект действия сукцинатсодержащего препарата в большей мере проявился у животных при плавании с грузом в тесте «до отказа»: препарат способствовал увеличению времени плавания крыс в 2,8 раза.

*Выводы.* У крыс эффективность использования сукцинатсодержащего препарата проявляется в условиях интенсивной физической нагрузки. Практическое применение сукцинатсодержащего препарата является физиологически обоснованным в условиях функционального напряжения организма животных.

**Ключевые слова:** крысы, эритроциты, ретикулоциты, лейкоциты, сукцинатсодержащий препарат, физическая нагрузка «до отказа».

**Введение.** Эффективная реакция организма животных на физическую нагрузку в условиях повышенного потребления кислорода проявляется в перераспределении клеточного состава крови, изменении эритро- и лейкоцитарных индексов, во многом обусловленных внутриклеточными метаболическими сдвигами [1]. Переход системы крови на новый уровень функционирования является, вероятно, фактором, определяющим оптимальность выполняемой физической нагрузки, и зависит от энергетической обеспеченности на

всех уровнях организации организма. Показано, что реакция крови на изменение внешней и внутренней среды направлена на противостояние механическому, окислительному и осмотическому стрессу в условиях *in vivo* и может быть неадекватной [2].

Для оптимизации реакции клеточного состава крови в организме во время изменения средовых факторов используются биостимуляторы, среди которых в качестве источника энергии или субстрата при синтетических процессах могут использоваться сукцинаты и

их производные, что объясняет их разнонаправленное метаболическое действие [3]. Метаболический эффект производных янтарной кислоты способствует повышению уровня гемоглобина, стимулирует увеличение содержания эритроцитов [4]. Исследование влияния экзогенной янтарной кислоты на процессы тканевого метаболизма у животных показало наличие кратковременного и умеренного лейкоцитоза в пределах физиологической нормы [5]. При этом в большей мере выявляется функциональное значение изменений концентраций отдельных иммунных клеток [6].

Высокоинформативным для оценки адаптивного ответа на физическую нагрузку после использования сукцинатсодержащего препарата является исследование характера перераспределения клеточного состава крови в связи с особенностями реакции эритроцитарного и лейкоцитарного звеньев в условиях разного функционального состояния организма.

**Цель исследования.** Определение влияния сукцинатсодержащего препарата (Suc) на реакцию клеточного состава крови крыс в условиях покоя, свободного плавания и плавания с грузом в тесте «до отказа».

**Материалы и методы.** Исследование проводили на половозрелых самцах крыс линии Wistar массой тела 250–300 г. Животных содержали по 4 особи в клетке на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде при температуре  $21 \pm 1$  °C и 12-часовом освещении. Протокол эксперимента утвержден локальным комитетом по биоэтике ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

В исследование были включены животные, которых содержали на стандартном рационе в условиях вивария (ВивК,  $n=10$ ), и животные, содержащиеся в аналогичных условиях, но получавшие Suc (ВивК+Suc,  $n=10$ ); свободно плавающие крысы в тесте «до отказа» без Suc с низким уровнем интенсивности аэробной нагрузки (ПлавС,  $n=9$ ) и дополнительно получавшие Suc (ПлавС+Suc,  $n=13$ ), а также плавающие в тесте «до отказа» с грузом, равным 4 % массы тела, т.е. на пороге анаэробного обмена (ПАНО), как было показано ранее [7], без Suc (Плав4%,  $n=8$ ) и дополнительно получавшие Suc (Плав4%+Suc,  $n=15$ ).

В крови, стабилизированной гепарином (5000 ед./мл, АКОС, Россия), определяли уровень гемоглобина по Сали ГС-3, показатель гематокрита с использованием центрифуги MPW-310 (Mechanika Precyzyjna, Poland), количество эритроцитов и лейкоцитов в камере Горяева, ретикулоцитов после инкубирования крови в течение 12–15 мин с 1 % раствором бриллиантового крезилового синего (Диахим-Гемистейн-РЕЦ, Россия). На мазках, окрашенных по Романовскому – Гимзе (Vital-Development, Россия), измеряли диаметр 100 эритроцитов и проводили распределение субпопуляционного состава лейкоцитов с помощью микроскопа PZO (Poland) с масляной иммерсией (увеличение об.  $100\times$  ок., градуированная шкала  $12\times$ ) [8].

Значимость различий реакций клеток крови у исследованных животных определяли методом статистического анализа с использованием критерия Краскела – Уоллиса, учитывали средние величины показателей ( $M$ ) и ошибку средней ( $m$ ). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** У животных в группе ВивК+Suc по сравнению с группой ВивК отмечено уменьшение количества эритроцитов ( $p < 0,001$ ) и площади поверхности эритроцитов в 1 л крови ( $p < 0,01$ ) при увеличении их объема ( $p < 0,01$ ), уменьшение разницы отношения диаметра фиксированных и окрашенных *in vitro* эритроцитов ( $p < 0,05$ ) и отношения количества эритроцитов к гематокриту ( $p < 0,001$ ) при увеличении диаметра окрашенных *in vitro* эритроцитов ( $p < 0,001$ ), отношения диаметра эритроцитов к их количеству ( $p < 0,01$ ), содержания гемоглобина в одном эритроците ( $p < 0,001$ ), абсолютного количества ретикулоцитов ( $p < 0,01$ ) и диаметра ретикулоцитов ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

В клеточном составе белой крови увеличилось количество лейкоцитов ( $p < 0,05$ ) за счет абсолютного количества больших лимфоцитов ( $p < 0,001$ ), эозинофилов ( $p < 0,01$ ), моноцитов ( $p < 0,05$ ) и иных клеток ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

У крыс в группе ПлавС+Suc по сравнению с ПлавС на фоне одинакового времени плавания наблюдали уменьшение диаметра эритроцитов ( $p < 0,05$ ), величины отношения количества эритроцитов к гематокриту ( $p < 0,05$ ), пло-

щади поверхности эритроцитов в 1 л крови ( $p<0,05$ ), числа ретикулоцитов ( $p<0,05$ ) и увеличение объема эритроцита ( $p<0,05$ ), диаметра ретикулоцитов ( $p<0,01$ ).

В составе белой крови у животных выявили увеличение количества больших и малых лимфоцитов ( $p<0,001$  и  $p<0,05$ ), палочкоядерных нейтрофилов ( $p<0,01$ ) при уменьшении числа средних лимфоцитов ( $p<0,001$ ) и теиной Гумпрехта ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

У животных группы Плав4%+Suc по сравнению с группой животных Плав4% время плавания увеличилось ( $p<0,001$ ). Использование Suc способствовало уменьшению гематокрита ( $p<0,05$ ), диаметра эритроцитов ( $p<0,01$ ), разницы отношения диаметра фиксированных и окрашенных *in vitro* ( $p<0,05$ ), площади поверхности одного эритроцита и в 1 л крови ( $p<0,01$  и  $p<0,05$ ) наряду с увеличением отношения количества эритроцитов к гематокриту ( $p<0,05$ ).

В составе белой крови животных наблюдали уменьшение количества малых лимфоцитов ( $p<0,001$ ), микролимфоцитов ( $p<0,05$ ), лимфоцитов с азурофильной зернистостью ( $p<0,001$ ) и юных нейтрофилов ( $p<0,001$ ) наряду с увеличением лимфоцито-нейтрофильного отношения ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

**Обсуждение.** В условиях покоя у животных в группе ВивК+Suc по сравнению с ВивК увеличение объема эритроцита обусловлено величиной осмотической устойчивости мембраны [9] и обеспеченностью клетки энергоресурсами [10]. В то же время несоответствие в снижении их количества при постоянстве уровня гематокрита наряду с отсутствием разницы по показателю гемоглобина можно объяснить повышением отрицательного заряда на поверхности клеток, вероятно, препятствующим оседанию эритроцитов [7].

Можно предположить, что изменения исследуемых показателей крови при применении Suc в качестве биостимулятора также имеют адаптивный характер [11], а уменьшение количества эритроцитов, сопровождающееся увеличением их объема, соответствует результатам, полученным с применением биостимуляторов многокомпонентного состава [12].

Показано, что при равном времени свободного плавания у животных прием Suc в качестве энергетического субстрата в группе ПлавС+Suc, в отличие от группы ПлавС, также способствовал снижению количества эритроцитов, что может свидетельствовать об отрицательной корреляции между количеством эритроцитов и их функциональным состоянием [13].

Таблица 1  
Table 1

**Сравнительная характеристика морфофункциональных показателей эритроцитарных и лейкоцитарных клеток крови в различных группах животных ( $M\pm m$ )**

**Comparative characteristics of morphofunctional parameters of erythrocytes and leukocytes in different groups of animals ( $M\pm m$ )**

Показатели Parameters	ВивК Viv	ВивК+Suc Viv+Suc	ПлавС SwimC	ПлавС+Suc SwimC+Suc	Плав4% Swim4%	Плав4%+Suc Swim4%+Suc
Количество животных, n Number of animals, n	10	10	9	13	8	15
Масса, г Weight, g	251,6± 5,80	286,0± 4,10***	279,6± 2,70	299,0± 8,30	216,3± 10,10	257,7± 14,30
Время плавания, мин Swimming duration, min	0	0	357,4± 71,7	373,9± 61,9	90,0	247,1± 53,6***
Гематокрит, % HCT, %	44,84± 0,33	43,93± 0,31	46,41± 0,89	46,64± 0,70	49,49± 0,81	46,48± 0,81•
Гемоглобин, г/л HGB, g/l	145,67± 0,96	144,90± 0,63	146,33± 2,52	145,5± 1,45	149,3± 3,48	146,53± 1,89
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ RBC, $10^{12}/l$	8,16± 0,16	7,09± 0,06***	7,42± 0,07	7,05± 0,097°	7,29± 0,19	7,34± 0,09

Показатели Parameters	ВивК Viv	ВивК+Suc Viv+Suc	ПлавС SwimC	ПлавС+Suc SwimC+Suc	Плав4% Swim4%	Плав4%+Suc Swim4%+Suc
Диаметр эритроцитов (Р-Г), мкм RBC diameter, micron	6,18± 0,02	6,24± 0,04	6,15± 0,02	6,16± 0,07	6,40± 0,03	6,21± 0,04**
Диаметр эритроцитов, окрашенных <i>in vitro</i> , мкм Diameter of RBC stained <i>in vitro</i> , micron	5,96± 0,032	6,12± 0,035**	5,92± 0,08	6,06± 0,04	6,21± 0,06	6,11± 0,04
Разница отношения диаметра эритроцитов (Р-Г) и <i>in vitro</i> , % Difference in the ratio of RBC and those stained <i>in vitro</i> , %	2,92± 0,57	1,08± 0,59*	5,25± 1,28	1,09± 0,12***	3,14± 0,88	0,99± 0,58*
Отношение количества эритроцитов к гематокриту RBC/HCT ratio	0,181± 0,004	0,160± 0,002***	0,160± 0,004	0,151± 0,002°	0,147± 0,003	0,156± 0,0022*
Поверхность площади эритроцита, мкм <sup>2</sup> RBC surface area, micron <sup>2</sup>	74,03± 0,66	76,38± 1,53	73,46± 1,39	71,07± 1,42	79,45± 0,69	75,01± 1,02**
Объем эритроцита, мкм <sup>3</sup> MCV, micron <sup>3</sup>	55,08± 0,97	62,04± 0,59**	62,84± 0,99	66,33± 0,99°	63,57± 2,60	63,31± 0,89
Содержание гемоглобина в эритроците, пг Cellular hemoglobin content, pg	17,79± 0,03	20,40± 0,19***	19,73± 0,31	20,61± 0,28	19,60± 0,50	19,97± 0,23
Ретикулоциты, ×10 <sup>12</sup> /л RET, 10 <sup>12</sup> /l	0,103± 0,005	0,230± 0,030**	0,189± 0,020	0,152± 0,005°	0,160± 0,020	0,171± 0,008
Диаметр ретикулоцитов, мкм RET diameter, micron	6,37± 0,03	6,55± 0,08*	6,18± 0,09	6,51± 0,06°°	6,46± 0,06	6,53± 0,06
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л WBC, 10 <sup>9</sup> /l	5,92± 0,12	6,62± 0,31*	5,79± 0,21	6,01± 0,28	6,41± 0,60	7,54± 0,73
Лимфоциты / LYM:	3,84± 0,18	4,28± 0,19	3,23± 0,20	3,51± 0,14	4,05± 0,41	5,25± 0,56
большие / large	0,67± 0,08	1,23± 0,09***	0,62± 0,07	1,17± 0,09°°°	0,99± 0,17	1,85± 0,38
средние / middle	2,66± 0,16	2,67± 0,11	2,46± 0,13	2,09± 0,14°°°	2,59± 0,24	3,23± 0,37
малые / small	0,52± 0,03	0,36± 0,08	0,15± 0,03	0,25± 0,023°	0,43± 0,04	0,18± 0,02***
микро / micro	0	0,012± 0,009	0,004± 0,002	0,01± 0,003	0,10± 0,06	0*
с азурофильной зернистостью / with azurophil granules	0,07± 0,005	0,148± 0,08	0,06± 0,01	0,04± 0,01	0,14± 0,01	0,05± 0,01***
Нейтрофилы юные Young neutrophils	0,013± 0,005	0,005± 0,003	0	0,002± 0,0001	0,03± 0,01	0***

Показатели Parameters	ВивК Viv	ВивК+Suc Viv+Suc	ПлавС SwimC	ПлавС+Suc SwimC+Suc	Плав4% Swim4%	Плав4%+Suc Swim4%+Suc
Нейтрофилы палочкоядерные Band neutrophils	0,09± 0,01	0,08± 0,01	0,07± 0,01	0,14± 0,02 <sup>°°</sup>	0,08± 0,01	0,09± 0,01
Лимфоцито- нейтрофильное отношение Lymphocyte to neutrophil ratio	2,27± 0,19	2,50± 0,27	1,62± 0,22	1,67± 0,12	2,15± 0,15	3,74± 0,53 <sup>•</sup>
Эозинофилы Eosinophils	0,13± 0,01	0,25± 0,04 <sup>**</sup>	0,14± 0,03	0,09± 0,01	0,20± 0,03	0,26± 0,05
Моноциты Monocytes	0,17± 0,02	0,21± 0,01 <sup>*</sup>	0,15± 0,02	0,16± 0,01	0,20± 0,03	0,28± 0,04
Тени Гумпрехта Shadow cells	0,59± 0,07	0,58± 0,11	0,45± 0,08	0,28± 0,04 <sup>°</sup>	0,65± 0,10	0,54± 0,08
Иные клетки Other cells	0	0,02± 0,01 <sup>*</sup>	0,01± 0,005	0,02± 0,005	0,03± 0,01	0,05± 0,02

**Примечание.** Статистически значимые различия между ВивК и ВивК+Suc: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , между ПлавС и ПлавС+Suc: ° –  $p < 0,05$ ; °° –  $p < 0,01$ ; °°° –  $p < 0,001$ , между Плав4% и Плав4%+Suc: • –  $p < 0,05$ ; •• –  $p < 0,01$ ; ••• –  $p < 0,001$ .

**Notes:** Viv – animal group kept in vivarium; Viv+Suc – animal group kept in vivarium and treated with a succinate-containing drug; SwimC – free-swimming rats in a forced swimming test; SwimC+Suc – free-swimming rats in a forced swimming test treated with a succinate-containing drug; Swim4% – weight-loaded forced swimming (4 % of body weight); Swim4%+Suc – weight-loaded forced swimming (4 % of body weight) test treated with a succinate-containing drug.

The differences between VivR and VivR+Suc are statistically significant: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , the differences between SwimC and SwimC+Suc are statistically significant: ° –  $p < 0,05$ ; °° –  $p < 0,01$ ; °°° –  $p < 0,001$ ; the differences between Swim4% and Swim4%+Suc are statistically significant: • –  $p < 0,05$ ; •• –  $p < 0,01$ ; ••• –  $p < 0,001$ .

Более значительное увеличение количества ретикулоцитов в группе животных ВивК+Suc по сравнению с группами ПлавС и ПлавС+Suc, Плав4% и Плав4%+Suc, вероятно, могло быть связано с пролиферативной активностью красного костного мозга при отсутствии мышечной активности, т.е. с поступлением депонированных эритроцитов в циркулирующую кровь. Возможно, Suc влияет на сохранение величины диаметра ретикулоцитов, поскольку разница отношений диаметра фиксированных эритроцитов и окрашенных *in vitro* до или после физической нагрузки уменьшается в 2–3 раза.

Незначительное уменьшение количества эритроцитов (около 4 %) в группе ПлавС+Suc по сравнению с ПлавС наряду со снижением их площади поверхности в 1 л крови можно объяснить меньшим включением в циркуля-

цию депонированной зрелой крови, что характерно для интенсивной физической нагрузки [2]. Об этом же может свидетельствовать относительно уменьшенное количество ретикулоцитов у животных группы ПлавС+Suc по сравнению с группой ПлавС. В то же время отсутствие различий в таких показателях, как уровень гемоглобина, объем эритроцитов, количество эритроцитов и ретикулоцитов, в группах животных Плав4%+Suc и Плав4% наряду с уменьшением диаметра эритроцитов, площади поверхности эритроцита и суммарной площади в 1 л крови при разнице времени плавания в 2,8 раза, по-видимому, характеризует устойчивость эритроцитарного состава и оптимальное состояние газотранспортной функции крови за счет эффективности Suc в условиях возрастания физической нагрузки.

В целом сходство в характере изменений эритроцитарного состава крови до плавания в группе крыс ВивК+Suc и в различных условиях плавания можно рассматривать как необходимую для реализации возможной физической нагрузки перестройку эритрона.

Лейкоцитарный состав у крыс группы ВивК+Suc характеризовался проявлением лейкоцитоза с преобладанием реактивности лимфоцитарных клеток. Увеличение количества лейкоцитов за счет больших лимфоцитов в крови крыс после приема Suc отражало инициацию процесса бласттрансформации [14]. Разнонаправленная миграционная активность лимфоидных клеток проявилась в снижении малых лимфоцитов и увеличении микролимфоцитов. В то же время при отсутствии плавательной нагрузки влияние Suc на распределение лимфоцитов с азурофильной зернистостью, т.е. со свойствами цитотоксичности [14], не обнаружено. Кроме того, на фоне постоянства количества нейтрофилов в крови лимфоцито-нейтрофильное отношение не изменилось, что свидетельствует об отсутствии стресса у животных [15].

Вместе с тем влияние Suc на крыс, содержащихся в условиях вивария, способствовало повышению количества эозинофилов и моноцитов, что, возможно, свидетельствует о включения механизма демаргинации этих клеток из периферических и костномозговых сосудов [16]. Известно, что такие метаболиты, как сукцинаты и нитраты, могут оказывать непосредственное влияние на функционирование макрофагов и стимулировать адаптивные реакции кроветворной ткани животных [17]. В связи с этим повышение в крови категории иных, морфологически трудно дифференцируемых, клеток также может быть обусловлено выходом лейкоцитов из миелоидной и лимфоидной тканей в циркулирующее русло крови.

У свободно плавающих крыс отсутствие лейкоцитоза при разнонаправленных сдвигах в клеточном составе белой крови на фоне увеличения количества больших и малых лимфоцитов, снижения количества средних лимфоцитов и повышения палочкоядерных форм могло быть обусловлено влиянием Suc на про-

цесс инфильтрации и поддержания уровня гранулоцитов в крови.

Характерным признаком перераспределения лейкоцитов у животных в группе ПлавС+Suc является снижение количества эозинофилов, ответственных за неспецифический иммунный ответ [14]. Уменьшение относительного количества эозинофилов при постоянстве уровня сегментоядерных нейтрофилов, возможно, является свидетельством компенсаторной реакции иммуноцитов как единой системы поддержания гомеостаза, поскольку эозинофилы представляют собой плеiotропные многофункциональные лейкоциты [18].

Предполагается, что уменьшение у животных числа теней Гумпрехта в группе ПлавС+Suc связано с их активной утилизацией в крови, поскольку функциональная значимость полуразрушенных лейкоцитов обусловлена формированием внеклеточных ловушек для уничтожения микроорганизмов [19].

Тенденция к увеличению количества лейкоцитов в группе Плав4%+Suc по сравнению с Плав4% в условиях активного влияния миогенного фактора [20] и повышение относительного количества больших и средних лимфоцитов соответственно на 46,4 % и 19,8 % при снижении малых и микролимфоцитов могут свидетельствовать о разной лимфоцитарной реактивности. Как нами показано, в группе Плав4%+Suc уменьшенное количество молодых нейтрофилов и тенденция к снижению сегментоядерных нейтрофилов обусловили увеличение лимфоцито-нейтрофильного отношения, что является характерными признаком отсутствия стресс-реакции у животных [21].

Примечательно, что у крыс окислительный стресс проявляется в условиях гиподинамии [22], вероятно, вследствие «ограниченного адаптивного ответа» [23], т.е. при отсутствии интенсивного воздействия внешних и внутренних факторов среды на организм [24]. Поэтому отсутствие у животных в группе Плав4%+Suc окислительного стресса, по-видимому, определяется влиянием физической нагрузки как доминирующего фактора, обеспечивающего высокую работоспособность организма. Известно, что действие стрессоризирующих гормонов, стимулирующих переход

гранулоцитов из пристеночного пула в русло крови, осуществляется только в условиях нагрузки субмаксимальной мощности [25].

**Заключение.** Таким образом, у животных в состоянии физиологического покоя Suc не оказывает влияния на уровень гемоглобина и гематокрита в крови, а снижение количества эритроцитов, возможно, имеет адаптивный характер. Дополнительное обеспечение миелоидной ткани энергоресурсами способствует проявлению ретикулоцитоза. В крови возрастает количество лейкоцитов за счет больших лимфоцитов вследствие процесса бласттрансформации. В этих условиях повышение количества эозинофилов и моноцитов может свидетельствовать о включении механизма демаргинации.

В плавательном тесте влияние Suc на фоне выравнивания времени плавания между группами животных проявилось в сходстве клеточных реакций, характерных для периода физиологического покоя (группа ВивК+Suc). Отсутствие миогенного лейкоцитоза в плавательной группе крыс наряду с разнонаправленными сдвигами в лимфоцитарном и гранулоцитарном пулах, возможно, является проявлением компенсаторной реакции иммуноцитов как единой системы в поддержании гомеостаза.

Особенностью клеточного состава крови у животных в условиях нагрузки более высокой интенсивности на пороге ПАНО (нагрузочный тест от 4 % и более массы тела в условиях плавания) является нивелирование различий по таким показателям, как уровень гемоглобина, объем эритроцитов, количество эритроцитов и ретикулоцитов. Поддержание диаметра эритроцитов в группе животных Плав4%+Suc на уровне группы ВивК, по-видимому, является проявлением оптимального состояния газотранспортной функции крови в условиях возрастания физической нагрузки. Тенденция к увеличению количества лейкоцитов за счет лимфоцитарного звена крови при снижении гранулоцитов может быть результатом контролируемого миогенного воздействия и отражением условий, во время которых реализуется физическая работоспособность организма как фактора более значимого, чем стресс-реакция. Следовательно, реакция организма лабораторных животных на введение Suc в состоянии физиологического покоя и при нагрузочном тесте разной интенсивности, вероятно, обусловлена влиянием метаболического эффекта, модулирующего распределительную функцию клеточного состава крови.

*Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований РАН на 2013–2020 гг. (№ ГР АААА-А17-117012310157-7- АААА-А17-117012310153-9, АААА-А16-116040110021-7).*

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

## Литература

1. Laughlin M.N., Davis M.J., Secher N.H., van Lieshout J.J., Arce-Esquivel A.A., Simmons G.H., Bender S.B., Padilla J., Bache R.J., Merkus D., Duncker D.J. Peripheral circulation. *Compr. Physiol.* 2012; 2: 321–447.
2. Дигурова И.И., Поздняков Н.О. Оценка гемореологических изменений при физической нагрузке разной интенсивности у крыс. *Вестник КрасГАУ.* 2009; 1: 97–99.
3. Гулый М.Ф. Основные метаболические циклы. Киев: Наукова думка; 1968. 417.
4. Оковитый С.В. Применение сукцинатов в спорте (обзор). *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2015; 92 (6): 59–65.
5. Шабиев Л.Ф. Влияние препаратов «Янтарная кислота», «Янтарос» и «Янтарос плюс» на морфологический состав крови норки. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана.* 2012; 209: 349–353.
6. Dhabhar F.S., Malarey W.B., Neri E., McEwen B.S. Stress-induced redistribution of immune cells – from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones – curt richter award winner. *Psychoneuroendocrinology.* 2012; 37 (9): 1345–1368.
7. Монгалев Н.П., Рубцова Л.Ю., Шадрин В.Д., Вахнина Н.А., Чупахин О.Н., Бойко Е.Р. Влияние сукцинатсодержащего препарата на характеристики эритроцитов крыс в тесте плавания с грузом «до отказа». *Бюл. эксп. биол. и мед.* 2020; 12: 682–685. DOI: 10.47056/0365-9615-2020-170-12-682-685.

8. Рубцова Л.Ю., Монгалев Н.П., Вахнина Н.А., Шадрина В.Д., Чупахин О.Н., Бойко Е.Р. Влияние сукцинатсодержащего препарата на лейкоцитарный состав крови крыс в покое и при плавании с грузом в тесте «до отказа». Журн. медико-биологических исследований. 2021; 9 (2): 182–191.
9. Mineo H., Amita N., Kawawake M., Higuchi A. Dicarboxylic acids with limited numbers of hydrocarbons stabilize cell membrane and increase osmotic resistance in rat erythrocytes. Biochim. Biophys. Acta. 2013; 1828 (11): 2379–2384. DOI: 10.1016/j.bbame.2013.06.002.
10. Denis M.F., Alvarez H.A., Lauri N., Alvarez C.L., Chara O., Schwarzbaum P.J. Dynamic Regulation of Cell Volume and Extracellular ATP of Human Erythrocytes. PLoS ONE. 2016; 11 (6): e0158305. DOI: doi.org/10.1371/journal.pone.0158305.
11. Беляева Г.С., Давыдова О.К., Ерофеев А.И., Майдан В.А., Рыжак Г.А., Сирецкая Т.В., Хавинсон В.Х. Исследование актопротекторных свойств трипептида пинеалона. Биотехносфера. 2015; 3 (39): 25–31.
12. Адамович А.В., Римжа Е.А., Шерстюк Г.В., Дудчик Н.В. Анализ изменения состава периферической крови крыс при длительном воздействии различных доз многокомпонентного средства. Журн. Белорус. гос. ун-та. Биология. 2017; 2: 31–35.
13. Клиорин А.И., Туинов Л.А. Функциональная неравнозначность эритроцитов. Л.: Наука; 1974. 148.
14. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН; 2014. 198.
15. Рубцова Л.Ю., Монгалев Н.П., Шадрина В.Д., Черных А.А., Вахнина Н.А., Макарова И.А., Романова А.М., Алисултанова Н.Ж., Василенко Т.Ф., Бойко Е.Р. Клеточный состав белой крови крыс при физической нагрузке разной интенсивности. Журн. медико-биологических исследований. 2019; 1: 23–31.
16. Uotila L.M., Jahan F., Soto Hinojosa L., Melandri E., Gronholm M., Gahmberg C.G. Specific phosphorylations transmit signals from leukocyte  $\beta_2$  to  $\beta_1$  integrins and regulate adhesion. J. Biol. Chem. 2014; 289 (46): 32230–32242. DOI: 10.1074/ibc.M114.588111.
17. O'Neill L.A., Pearce E.J. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. J. Exp. Med. 2016; 213 (1): 15–23.
18. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Литвинова Л.С., Чумакова С.П. Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию. Гематол. и трансфузиол. 2012; 57 (1): 30–36.
19. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина Ф.Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М.: Издательство РАМН; 2009. 280.
20. Иванов Д.Г., Александровская Н.В., Афонькина Е.А., Ерошкин П.В., Семенов А.Н., Бусыгин Д.В. Адаптационные изменения у крыс при ежедневном выполнении физической нагрузки в методике «Бег на третбане». Биомедицина. 2017; 2: 4–22.
21. Шадрина В.Д., Вахнина Н.А., Бойко Е.Р. Активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах нетренированных крыс в плавательном тесте «до отказа». Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 133–141.
22. Radak Z., Zhao Z., Koltai E., Ohno H., Atalay M. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. Antioxidants Redox Signaling. 2013; 18 (10): 1208–1246. DOI: 10.1089/ars.2011.4498.
23. Балькин М.В., Сагидова С.А., Жарков А.В. Изменение газового состава крови и процессы свободнорадикального окисления липидов в миокарде при адаптации к физическим нагрузкам. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2015; 101 (9): 1007–1012.
24. Бочкарева А.А., Лисова И.М., Жандарова Т.И. Влияние физических нагрузок на адаптивную перестройку суточной динамики клеток периферической крови. Бюл. мед. интернет-конференций. 2011; 1 (7): 83–85.
25. Ермолаева Е.Н., Кривохижина Л.В., Сурина-Марышева У.Ф. Влияние церулоплазмينا на количественный состав и функциональную активность лейкоцитов при острой физической нагрузке субмаксимальной мощности. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2012; 85 (3): 277–279.

Поступила в редакцию 29.07.2021; принята 10.02.2022.

**Авторский коллектив**

**Монгалев Николай Петрович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии ФГБУН Коми научный центр Уральского отделения РАН. 167982, Россия, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50; e-mail: mongalev@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2817-5780>.

**Рубцова Лидия Юрьевна** – младший научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии ФГБУН Коми научный центр Уральского отделения РАН. 167982, Россия, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50; e-mail: lidiyarubcova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3262-7337>.

**Вахнина Надежда Алексеевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии ФГБУН Коми научный центр Уральского отделения РАН. 167982, Россия, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50; e-mail: vakhnina80@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0779-5171>.

**Шадрина Вера Дмитриевна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии ФГБУН Коми научный центр Уральского отделения РАН. 167982, Россия, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50; e-mail: Vera.shadrina56@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4553-6218>.

**Чупахин Олег Николаевич** – академик, заведующий лабораторией координационных соединений, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН. 620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20; e-mail: chupakhin@ios.uran.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>.

**Бойко Евгений Рафаилович** – профессор, доктор медицинских наук, директор, Институт физиологии ФГБУН Коми научный центр Уральского отделения РАН. 167982, Россия, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50; e-mail: erbojko@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8027-898X>.

**Образец цитирования**

Монгалев Н.П., Рубцова Л.Ю., Вахнина Н.А., Шадрина В.Д., Чупахин О.Н., Бойко Е.Р. Влияние сукцинатсодержащего препарата на клеточный состав крови крыс в покое, при свободном плавании и плавании с грузом в тесте «до отказа». Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 134–146. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-135-146.

## EFFECT OF SUCCINATE-CONTAINING DRUGS ON CELLULAR COMPOSITION OF BLOOD IN RATS AT REST, DURING FREE SWIMMING AND WEIGHT-LOADED FORCED SWIMMING TEST

N.P. Mongalev<sup>1</sup>, L.Yu. Rubtsova<sup>1</sup>, N.A. Vakhnina<sup>1</sup>, V.D. Shadrina<sup>1</sup>,  
O.N. Chupakhin<sup>2</sup>, E.R. Boyko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Syktывkar, Russia;

<sup>2</sup>I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

*The aim of the study is to analyze the effect of succinate-containing drugs on the cellular composition of blood in rats at rest, during free swimming and weight-loaded forced swimming test.*

*Materials and Methods* The study was carried out on practically healthy sexually mature male Wistar rats (250–300 g). Animals received a succinate-containing drug (meso-2,3-dimercaptosuccinic acid) at rest, before free swimming and weight-loaded swimming (4 % of body weight), and after 12 hours before exercise. Then, the levels of hemoglobin, hematocrit, the number of erythrocytes, reticulocytes and leukocytes with the distribution of their subpopulation composition were detected in the blood of rats. The authors measured the diameter of 100 reticulocytes and erythrocytes stained according to Romanovsky-Giemsa technique and by brilliant cresyl blue. The significance of differences in the reactions of rats' blood cells was determined by the Kruskal-Wallis test using the R package WRS2(version 3.4.2).

*Results.* The use of a succinate-containing drug in animals increased the proliferative activity foremost of lymphoid tissue. At rest, the indicators of the cellular composition of blood in rats corresponded to those after free swimming without succinate-containing drug use, which is considered as a transition of the functional state of the body to a level corresponding to the physical activity. The effect of the succinate-containing drug was more pronounced in animals during weight-loaded forced swimming test: duration of swimming increased by 2.8 times.

*Conclusion.* In rats, the efficacy of a succinate-containing drug is manifested under intense physical activity. The practical use of a succinate-containing drug is physiologically justified if animals are under functional stress.

**Key words:** rats, erythrocytes, reticulocytes, leukocytes, succinate-containing drug, forced physical activity.

The work is subsidized by the Program of fundamental scientific research of the Russian Academy of Sciences for 2013–2020 (Grant No. AAAA-A17-117012310157-7- AAAA-A17-117012310153-9, AAAA-A16-116040110021-7).

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

## References

1. Laughlin M.N., Davis M.J., Secher N.H., van Lieshout J.J., Arce-Esquivel A.A., Simmons G.H., Bender S.B., Padilla J., Bache R.J., Merkus D., Duncker D.J. Peripheral circulation. *Compr. Physiol.* 2012; 2: 321–447.
2. Digurova I.I., Pozdnyakov N.O. Otsenka gemoreologicheskikh izmeneniy pri fizicheskoy nagruzke raznoy intensivnosti u krysov [Evaluation of hemorheological changes in rats under various-intensity physical activity]. *Vestnik KrasGAU.* 2009; 1: 97–99 (in Russian).
3. Gulyy M.F. *Osnovnyye metabolicheskie tsikly* [Basic metabolic cycles]. Kiev: Naukova dumka; 1968. 417 (in Russian).
4. Okovityy S.V. Primenenie suksinatov v sporte (obzor) [Succinates in sports (review)]. *Voprosy kurrortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury.* 2015; 92 (6): 59–65 (in Russian).
5. Shabiev L.F. Vliyaniye preparatov «Yantarnaya kislota», «Yantaros» i «Yantaros plyus» na morfologicheskyy sostav krovi norok [Effect of “Yantarnaya kislota” (Succinic acid), “Yantaros” and “Yantaros plus” on morphological composition of mink blood]. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Baubana.* 2012; 209: 349–353 (in Russian).
6. Dhabhar F.S., Malarey W.B., Neri E., McEwen B.S. Stress-induced redistribution of immune cells – from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones – curt richter award winner. *Psychoneuroendocrinology.* 2012; 37 (9): 1345–1368.
7. Mongalev N.P., Rubtsova L.Yu., Shadrina V.D., Vakhnina N.A., Chupakhin O.N., Boyko E.R. Vliyaniye suksinatsoederzhashchego preparata na kharakteristiki eritrotsitov krysov v teste plavaniya s gruzom «do otkaza» [Effects of succinate-containing drugs on rat erythrocytes in weight-loaded forced swimming test]. *Byul. eksp. biol. i med.* 2020; 12: 682–685. DOI: 10.47056/0365-9615-2020-170-12-682-685 (in Russian).
8. Rubtsova L.Yu., Mongalev N.P., Vakhnina N.A., Shadrina V.D., Chupakhin O.N., Boyko E.R. Vliyaniye suksinatsoederzhashchego preparata na leykotsitarnyy sostav krovi krysov v pokoe i pri plavanii s gruzom v teste «do otkaza» [Effect of a succinate-containing drug on the leukocyte composition in rats at rest and during a weight-loaded forced swimming test]. *Zhurn. mediko-biologicheskikh issledovaniy.* 2021; 9 (2): 182–191 (in Russian).
9. Mineo H., Amita N., Kawawake M., Higuchi A. Dicarboxylic acids with limited numbers of hydrocarbons stabilize cell membrane and increase osmotic resistance in rat erythrocytes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1828 (11): 2379–2384. DOI: 10.1016/j.bbame.2013.06.002.
10. Denis M.F., Alvarez H.A., Lauri N., Alvarez C.L., Chara O., Schwarzbaum P.J. Dynamic Regulation of Cell Volume and Extracellular ATP of Human Erythrocytes. *PLoS ONE.* 2016; 11 (6): e0158305. DOI: doi.org/10.1371/journal.pone.0158305.
11. Belyaeva G.S., Davydova O.K., Erofeev A.I., Maydan V.A., Ryzhak G.A., Siretskaya T.V., Khavinson V.Kh. Issledovaniye aktoprotekturnykh svoystv tripeptida pinealona [Research into actoprotector properties of pinealon tripeptide]. *Biotekhnosfera.* 2015; 3 (39): 25–31 (in Russian).

12. Adamovich A.V., Rimzha E.A., Sherstyuk G.V., Dudchik N.V. Analiz izmeneniya sostava perifericheskoy krovi kryss pri dlitel'nom vozdeystvii razlichnykh doz mnogokomponentnogo sredstva [Analysis of changes in the composition of peripheral blood of rats during prolonged exposure to various doses of a multicomponent agent]. *Zhurn. Belorus. gos. un-ta. Biologiya*. 2017; 2: 31–35 (in Russian).
13. Kliorin A.I., Tiunov L.A. *Funktsional'naya neravnoznachnost' eritrotsitov* [Functional inequivalence of erythrocytes]. Leningrad: Nauka; 1974. 148 (in Russian).
14. Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Karyakina O.E. *Vzaimosvyazi v sisteme immuniteta* [Correlations in the immune system]. Ekaterinburg: RIO UrO RAN; 2014. 198 (in Russian).
15. Rubtsova L.Yu., Mongalev N.P., Shadrina V.D., Chernykh A.A., Vakhnina N.A., Makarova I.A., Romanova A.M., Alisultanova N.Zh., Vasilenko T.F., Boyko E.R. Kletochnyy sostav beloy krovi kryss pri fizicheskoy nagruzke raznoy intensivnosti [Cellular composition of white blood cells in rats under physical activity of different intensity]. *Zhurn. mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2019; 1: 23–31 (in Russian).
16. Uotila L.M., Jahan F., Soto Hinojosa L., Melandri E., Gronholm M., Gahmberg C.G. Specific phosphorylations transmit signals from leukocyte  $\beta_2$  to  $\beta_1$  integrins and regulate adhesion. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (46): 32230–32242. DOI: 10.1074/jbc.M114.588111.
17. O'Neill L.A., Pearce E.J. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *J. Exp. Med.* 2016; 213 (1): 15–23.
18. Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Litvinova L.S., Chumakova S.P. Eozinofil: sovremennyy vzglyad na kinetiku, strukturu i funktsiyu [Eosinophil: A modern concept of the kinetics, structure and function]. *Gematol. i transfuziol.* 2012; 57 (1): 30–36 (in Russian).
19. Dolgushin I.I., Andreeva Yu.S., Savochkina F.Yu. *Neytrofil'nye lovushki i metody otsenki funktsional'nogo statusa neytrofilov* [Neutrophil traps and methods for assessing neutrophil functional status]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2009. 280 (in Russian).
20. Ivanov D.G., Aleksandrovskaia N.V., Afon'kina E.A., Eroshkin P.V., Semenov A.N., Busygin D.V. Adaptatsionnye izmeneniya u kryss pri ezhdnevnom vypolnenii fizicheskoy nagruzki v metodike «Beg na tretbane» [Adaptive changes in rats under everyday physical load in the “Treadmill running” method]. *Biomeditsina*. 2017; 2: 4–22 (in Russian).
21. Shadrina V.D., Vakhnina N.A., Boyko E.R. Aktivnost' superoksiddismutazy, glutationperksidazy, glyukozo-6-fosfatdegidrogenazy v eritrotsitakh netrenirovannykh kryss v plavatel'nom teste «do otkaza» [Adaptive changes in rats under everyday physical load in the “Run on treadmill” method]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 4: 133–141 (in Russian).
22. Radak Z., Zhao Z., Koltai E., Ohno H., Atalay M. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxidants Redox Signaling*. 2013; 18 (10): 1208–1246. DOI: 10.1089/ars.2011.4498.
23. Balykin M.V., Sagidova S.A., Zharkov A.V. Izmenenie gazovogo sostava krovi i protsessy svobodnoradikal'nogo okisleniya lipidov v miokarde pri adaptatsii k fizicheskim nagruzkam [Changes in blood gas and free radical lipid oxidation in the myocardium during adaptation to physical stress]. *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova*. 2015; 101 (9): 1007–1012 (in Russian).
24. Bochkareva A.A., Lisova I.M., Zhandarova T.I. Vliyanie fizicheskikh nagruzok na adaptivnyuyu perestroiku sutochnoy dinamiki kletok perifericheskoy krovi [Effect of physical activity on adaptive rearrangement of daily dynamics of peripheral blood cells]. *Byul. med. internet-konferentsiy*. 2011; 1 (7): 83–85 (in Russian).
25. Ermolaeva E.N., Krivokhizhina L.V., Surina-Marysheva U.F. Vliyanie tseruloplazmina na kolichestvennyy sostav i funktsional'nyuyu aktivnost' leykotsitov pri ostroy fizicheskoy nagruzke submaksimal'noy moshchnosti [Effect of ceruloplasmin on the quantitative composition and functional activity of leukocytes during acute physical load of submaximal power]. *Byul. VSNTs SO RAMN*. 2012; 85 (3): 277–279 (in Russian).

Received 29 July 2021; accepted 10 February 2022.

#### Information about the author

**Mongalev Nikolay Petrovich**, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya St., 50; e-mail: mongalev@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2817-5780>.

**Rubtsova Lidiya Yur'evna**, Junior Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya St., 50; e-mail: lidiyarubcova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3262-7337>.

**Vakhnina Nadezhda Alekseevna**, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya St., 50; e-mail: vakhnina80@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0779-5171>.

**Shadrina Vera Dmitrievna**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya St., 50; e-mail: Vera.shadrina56@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4553-6218>.

**Chupakhin Oleg Nikolaevich**, Academician, Head of the Laboratory of Coordination Compounds, I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. 620108, Russia, Yekaterinburg, S. Kovalevskaya St., 22/20; e-mail: chupakhin@ios.uran.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>.

**Boyko Evgeniy Rafailovich**, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya St., 50; e-mail: erbojko@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8027-898X>.

#### For citation

Mongalev N.P., Rubtsova L.Yu., Vakhnina N.A., Shadrina V.D., Chupakhin O.N., Boyko E.R. Vliyanie suktsinatsoederzhashchego preparata na kletochnyy sostav krovi krysa v pokoe, pri svobodnom plavanii i plavanii s gruzom v teste «do otказа» [Effect of succinate-containing drugs on cellular composition of blood in rats at rest, during free swimming and weight-loaded forced swimming test]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 1: 134–146. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-135-146 (in Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим научным специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.15. Экология (биологические науки), 1.5.15. Экология (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 1.5.24. Нейробиология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

## ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:  
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,  
Ульяновский государственный университет,  
Институт медицины, экологии и физической культуры,  
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8 (8422) 27-24-51 (добавочный – 1);  
e-mail: ulsubook@yandex.ru