

Обзор литературы / Review article

Нейровоспаление и химиоиндуцированная периферическая нейропатия

П.И. Пилипенко^{1,2}, В.Е. Войцицкий¹, Ю.А. Добреско^{1,2}¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52² ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Нейротоксичность является одним из частых побочных эффектов противоопухолевой химиотерапии, ее распространенность составляет от 38 до 90 %. В ряде случаев данная патология не только негативно влияет на качество жизни пациентов, но и становится причиной ограничения дозы цитостатиков. Поэтому крайне актуальны задачи ранней диагностики, профилактики и лечения нейротоксичности. Чтобы разработать эффективную стратегию ее лечения на фоне химиотерапии, необходимо понимать механизмы, лежащие в основе поражения, особенно процессы нейровоспаления. Цель данного обзора – рассмотреть результаты современных исследований о влиянии химиотерапии на активность провоспалительных цитокинов. В связи с этим крайне актуально изучение поведенческих нарушений при нейропатической боли на моделях *in vivo*. Появляется все больше доказательств, что различные противоопухолевые препараты повышают продукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов, вызывают повреждения дорзального ганглия или дистальных нервных окончаний. Дальнейшие исследования химиоиндуцированной периферической нейропатии с использованием животных моделей необходимы для глубокого понимания причинно-следственных механизмов ее развития и выбора новых более эффективных методов лечения.

Ключевые слова: онкология, химиотерапия, химиоиндуцированная периферическая нейропатия, цитокины, нейровоспаление.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Добреско Ю.А., e-mail: dobresko93@inbox.ru

Для цитирования: Пилипенко П.И., Войцицкий В.Е., Добреско Ю.А. Нейровоспаление и химиоиндуцированная периферическая нейропатия. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(2):4–9. doi: 10.18699/SSMJ20220201

Neuroinflammation and chemotherapy-induced peripheral neuropathy

P.I. Pilipenko^{1,2}, V.E. Voytsitsky¹, Yu.A. Dobresko^{1,2}¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52² Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

Abstract

Neurotoxicity is one of the common side effects of anticancer chemotherapy. This pathology has a detectability of 38–90 %. In some cases, it causes not only a significant decrease of life quality but also decrease of dose of cytostatics. Therefore, the tasks of early diagnosis, prevention and treatment of neurotoxicity are very relevant. Sensors underlying

detection, especially neuroinflammation processes, are needed to develop an effective therapy for chemotherapy-induced neurotoxicity. The purpose of this topic is to study the results of chemotherapy studies on changes in the activity of pro-inflammatory cytokines. In this regard, the study of behavioral societies in neuropathic pain in animal models is of great importance. It was revealed that various manifestations of inflammation of pro-inflammatory cytokines, chemokines, damage to the dorsal ganglion or distal nerve endings are increasingly being detected. Detection of chemically induced peripheral neuropathy using animal models is necessary for in-depth identification of the cause-and-effect mechanisms of its development and selection of new, more effective methods of treatment.

Key words: oncology, chemotherapy, chemotherapy-induced peripheral neuropathy, cytokines, neuroinflammation.

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

Corresponding author: Dobresko Yu.A., e-mail: dobresko93@inbox.ru

Citation: Pilipenko P.I., Voytsitsky V.E., Dobresko Yu.A. Neuroinflammation and chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):4–9. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220201

Введение

Одной из актуальных проблем в современной неврологии является поражение нервной системы у больных с онкологическими заболеваниями при химиотерапии. Несмотря на разные механизмы действия, противоопухолевые препараты имеют один общий неблагоприятный и инвалидизирующий эффект для пациентов – обладают нейротоксичностью, требующей модификации доз, отсрочки очередных циклов терапии и нередко полного прекращения лечения.

Нейротоксичность, вызванная противоопухолевыми агентами, наблюдается в центральной, периферической и вегетативной нервной системе. Наиболее часто развивается периферическая, а именно химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН) [1]. Заболеваемость ХИПН в среднем составляет около 38 % [2] и варьируется в зависимости от противоопухолевого агента, причем в широком диапазоне, от 10 до 100 % [3]. Чаще всего, более чем в 90 % случаев, ХИПН развивается при использовании препаратов на основе платины, далее в порядке убывания следуют таксаны (80–97 %), бортезамид (31–64 %), талидомид и его аналоги (10–55 %) [4, 5]. Недавние исследования показали, что распространенность ХИПН составляет 68,1 % при измерении в первый месяц после химиотерапии, 60,0 % – через 3 месяца, 30,0 % – через 6 месяцев и позже [6].

Симптомы ХИПН по своим проявлениям, включая характер и выраженность колебаний интенсивности боли, существенно варьируются. Наиболее часто ХИПН сопровождается чувством онемения или покалывания в руках и ногах, трудностями с поднятием предмета или застегиванием одежды, звоном в ушах или потерей слуха, изменением зрения. У некоторых пациентов отмечаются ланценирующие боли в руках, ногах, запор и затрудненное мочеиспускание, мышечная

слабость или судороги, потеря равновесия или трудности при ходьбе, ощущение жара и холода.

В настоящее время не существует единого понимания механизма повреждения при ХИПН. Выдвинуто несколько гипотез, среди которых нейровоспаление приобретает особую актуальность. В данном обзоре мы рассмотрим различные аспекты нейроиммунных взаимодействий в нескольких доклинических исследованиях ХИПН, которые предполагают значительную связь между химиотерапевтическими агентами и поражением нервной системы. Особый интерес проявляется к клеткам нейрональной, астроглиальной и эндотелиальной природы, которые могут способствовать поддержанию воспалительного процесса в дорзальном ганглии (dorsal root ganglion, DRG) и аксонах.

Материал и методы

Обзор выполнен с использованием баз данных PubMed, Ovid MEDLINE, Scopus и ручного поиска по библиографиям известных первичных и обзорных статей с 2005 г. до настоящего времени. Поисковые термины включали понятия для каждого класса противоопухолевых средств: нейропатия, вызванная химиотерапией; полинейропатия; нейротоксичность; нейропатия и нейровоспаление; активация иммунных клеток; иммуноопосредованный процесс; активация центральной глии; цитокин; хемокин. Полученные по данному запросу рефераты были тщательно рассмотрены, отобраны 19 соответствующих полнотекстовых рукописей.

Результаты

Химиотерапевтические агенты, которые чаще всего связаны с возникновением невропатии, включают препараты на основе платины, таксаны, эпотилоны, алкалоиды барвинка, бортезомиб

и талидомид. Препараты платины являются наиболее нейротоксичными, при этом оксалиплатин чаще всего вызывает ХИПН. Хотя различные нейропротекторные подходы изучены как в экспериментальных исследованиях, так и в клинических испытаниях, в настоящее время нет доступной профилактической стратегии или эффективного лечения ХИПН, в том числе в силу отсутствия ясного понимания ее этиологии. Предложено несколько механизмов, лежащих в основе развития и поддержания невропатии.

Некоторые данные свидетельствуют о том, что воспалительные цитокины/хемокины, в частности TNF- α , IL-1 β , IL-6, макрофагальный воспалительный белок-1 (MCP-1) и хемокиновый лиганд-1 (CX3CL-1), играют критическую роль в развитии и поддержании болезненной периферической невропатии [7–9]. Кроме того, существуют убедительные доказательства прямого воздействия химиотерапевтических препаратов на сенсорные нейроны [10, 11]. В частности, установлено, что большинство химиотерапевтических препаратов могут легко проникать через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в DRG и периферических аксонах [7].

На клеточном уровне нейротоксические химиотерапевтические агенты повреждают микротрубочки, препятствуют аксональному транспорту, прерывают функцию митохондрий или непосредственно воздействуют на их ДНК [12]. Таким образом, соотношение между провоспалительными механизмами иммунной системы и прямым воздействием химиотерапии на сенсорные нейроны поддерживает, способствует развитию и прогрессированию периферической невропатии. В биоптатах нервов экспериментальных животных и пациентов, получавших паклитаксел, оксалиплатин или винкристин, обнаруживаются идентичные морфологические изменения, что свидетельствует об общем патогенетическом механизме [7].

Появление болевых симптомов может произойти уже через 24 часа после лечения паклитакселом, цисплатином или комбинацией паклитаксела и цисплатина у людей [13] и через несколько часов у животных [14]. Эти патологические изменения включают массивное увеличение числа активированных макрофагов в DRG, периферических нервах и шванновских клетках [15]. На фоне инфузии паклитаксела у крыс повышалась экспрессия активирующего фактора транскрипции-3 (ATF3), маркера гипертрофии и гиперплазии макрофагов (CD68), активации микроглии и астроцитов (CD11b и GFAP) в субпопуляции больших и малых нейронов DRG [16]. ATF3, охарактеризованный как маркер повреждения/регенерации

нейронов [17], может быть использован в качестве прогностического маркера токсичности на фоне химиотерапии. Таким образом, активация иммунной системы в ответ на химиотерапию может быть основным объяснением появления периферической невропатии, особенно при ранних болезненных симптомах [7].

Болевой синдром обусловлен не только иммунным ответом (как врожденным, так и адаптивным), но и стимуляцией и секрецией медиаторов (цитокинов и хемокинов) [18–20]. Кроме того, глиальные клетки, такие как сателлитные (satellite glial cells, SGC) и шванновские, представленные в периферической нервной системе, могут способствовать поддержанию нейровоспалительного процесса в DRG и аксонах соответственно [21, 22]. Отмечено, что при повреждении нерва запускается фенотипический переключатель в шванновских клетках, заставляя их размножаться, мигрировать и выделять факторы, вызывающие дегенерацию нервов, регенерацию и воспаление [23]. Секретируемые факторы включают провоспалительные медиаторы TNF- α , IL-1 β , IL-6 и простагландин E2 [24–26]. Лучшее изучение пары хемокинов и их рецепторов (CX3CL1/CX3CR1 и CCL2/CCR2), обнаруженные в перинейрональной глии в DRG и преимущественно в микроглии спинного мозга при нейропатической боли [27]. Результаты поведенческих исследований показывают, что CX3CL1 вызывает выраженную механическую аллодинию и термическую гипералгезию у животных – наивных крыс и мышей [28].

SGC покрывают поверхность нейронов клеточных тел в сенсорных и вегетативных ганглиях и участвуют в модуляции боли. Повреждение сенсорных нейронов вызывает увеличение сцепления щелевых контактов между SGC и высвобождение провоспалительных медиаторов, что приводит к увеличению их активности. Например, цисплатин, влияя на SGC, высвобождает TNF- α и IL-6, что сопровождается повышенной возбудимостью сенсорных нейронов [29].

Таким образом, нейровоспаление является одним из основных механизмов, лежащих в основе ХИПН. Доклинические исследования показали, что паклитаксел индуцирует значительное повышение уровня цитокинов и хемокинов в сыворотке крови, таких как IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ и MCP-1 [30]. В доклинической модели при лечении с помощью анти-TNF- α и антагониста рецептора IL-1 возникало выраженное снижение механической и холодовой гиперчувствительности, а также уменьшалась степень проявления спонтанного болевого поведения (спонтанное поднятие ног) [31]. В винкристиновой модели

ХИПН отмечено увеличение продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1- β и TNF- α [32, 33]. Противовоспалительный цитокин IL-10 уменьшал болевые проявления ХИПН как при платиновой, так и при таксановой нейротоксичности, что доказано результатами доклинических исследований.

IL-20, цитокин семейства цитокинов IL-10, играет жизненно важную роль в регуляции воспаления и тканевого гомеостаза. Воздействие IL-20 приводит к высвобождению воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-1, IL-8, и способствует секреции хемокинов, включая MCP-1, в линии астроцитарных клеток человека [34]. Примечательно, что блокирование активации IL-20 с помощью моноклональных антител уменьшало тяжесть вызванной паклитакселом нейровоспалительной боли, снижало продукцию TNF- α , IL-6, IL-1 β , указывая на способность IL-20 модулировать воспалительные заболевания [35, 36].

Экспрессия провоспалительных цитокинов, индуцированная активированными макрофагами и сателлитными клетками, приводит к сенситизации периферических сенсорных нейронов и возникновению аллодинии. В моделях на животных блокада инфильтрации макрофагами и провоспалительными цитокинами DRG подавляет развитие нейропатической рецепции, вызванной паклитакселом [19, 37]. Следовательно, снижение продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов является одной из гипотетических терапевтических мишеней периферической нейропатии, вызванной химиотерапией.

Результаты некоторых исследований продемонстрировали эффективность применения человеческого внутривенного иммуноглобулина на фоне лечения паклитакселом у животных: его профилактическое назначение уменьшало степень проявления болевого поведения, связанного с механической стимуляцией, а также способствовало уменьшению повреждения периферических нервов и снижало потери плотности внутриэпидермальных нервных волокон [36].

В одном из последних исследований рассматривали динамику холестерина в микроглии спинного мозга, используя ХИПН в качестве модели нейропатической боли у мышей [18]. Животные получали цисплатин, который вызывал тяжелую тактильную аллодинию через три дня после введения химиотерапевтического препарата. Исследователи обнаружили связь между Toll-подобным рецептором 4, холестерином и липидными рафтами у мышей с ХИПН в виде увеличения образования последних в микроглии. TLR4 рассматривают как один из важных белков на липидных рафтах, который должен димеризо-

ваться, чтобы активировать нейровоспалительную сигнализацию [38].

Убедительные доказательства свидетельствуют о том, что хроническая боль в значительной степени зависит от высвобождения ряда медиаторов воспаления, таких как цитокины и хемокины. Поэтому разработка комбинации противовоспалительных средств может предотвратить или уменьшить болезненные симптомы, вызванные химиотерапией.

Заключение

В настоящее время способы оценки периферической невропатии, вызванной химиотерапией, все еще до конца не ясны. Недостаточная эффективность методов профилактики и/или лечения данной патологии связана с отсутствием понимания механизмов, ответственных за развитие ХИПН в клинических условиях. Результаты проведенных исследований подтверждают тот факт, что различные противоопухолевые препараты повышают продукцию провоспалительных цитокинов, вызывают повреждения DRG или дистальных нервных окончаний (ноцицепторов). Воспаление в поврежденной нервной ткани после химиотерапии способствует пролонгации нейропатии. И поэтому ноцицепторы являются привлекательной терапевтической мишенью для коррекции болезненных состояний: их сенситизация во многом определяет характеристику хронического болевого синдрома, и, главное, они расположены за пределами гематоэнцефалического барьера, что предполагает хорошую доступность для лекарственных средств.

Дальнейшие исследования динамики экспрессии цитокинов/хемокинов после химиотерапии могут дать новое представление о развитии ХИПН и привести к разработке более эффективных стратегий профилактики или лечения ХИПН.

Список литературы / References

1. Park S.B., Goldstein D., Krishnan A.V., Lin C.S., Friedlander M.L., Cassidy J., Koltzenburg M., Kiernan M.C. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J. Clin.* 2013;63(6):419–437. doi: 10.3322/caac.21204
2. Kerckhove N., Collin A., Condé S., Chaleteix C., Pezet D., Balayssac D. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Front. Pharmacol.* 2017;8:86. doi: 10.3389/fphar.2017.00086
3. Balayssac D., Ferrier J., Descoeur J., Ling B., Pezet D., Eschalier A., Authier N. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from

clinical relevance to preclinical evidence. *Expert Opin. Drug Saf.* 2011;10(3):407–417. doi: 10.1517/14740338.2011.543417

4. Wilkes G. Peripheral neuropathy related to chemotherapy. *Semin. Oncol. Nurs.* 2007;23(3):162–173. doi: 10.1016/j.soncn.2007.05.001

5. Kerckhove N., Collin A., Condé S., Chaletex C., Pezet D., Balayssac D., Guastella V. Neuropathies périphériques chimio-induites : symptomatologie et épidémiologie. *Bull. Cancer.* 2018;105(11):1020–1032. doi: 10.1016/j.bulcan.2018.07.009

6. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., Ramnarine S., Grant R., MacLeod M.R., Colvin L.A., Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(12):2461–2470. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.020

7. Wang X.M., Lehty T.J., Brell J.M., Dorsey S.G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine.* 2012;59(1):3–9. doi: 10.1016/j.cyto.2012.03.027

8. Scholz J., Woolf C.J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat. Neurosci.* 2007;10(11):1361–1368. doi: 10.1038/nn1992

9. Gornstein E., Schwarz T.L. The paradox of paclitaxel neurotoxicity: Mechanisms and unanswered questions. *Neuropharmacology.* 2014;76(A):175–183. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.016

10. Argyriou A.A., Bruna J., Marmiroli P., Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012;82(1):51–77. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.04.012

11. Boyette-Davis J., Xin W., Zhang H., Dougherty P.M. Intraepidermal nerve fiber loss corresponds to the development of taxol-induced hyperalgesia and can be prevented by treatment with minocycline. *Pain.* 2011;152(2):308–313. doi: 10.1016/j.pain.2010.10.030

12. LaPointe N.E., Morfini G., Brady S.T., Feinstein S.C., Wilson L., Jordan M.A. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology.* 2013; 37, 231–239. doi: 10.1016/j.neuro.2013.05.008

13. Loprinzi C.L., Reeves B.N., Dakhil S.R., Sloan J.A., Wolf S.L., Burger K.N., Kamal A., LeLindqwister N.A., Soori G.S., Jaslowski A.J., Novotny P.J., Lachance D.H. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J. Clin. Oncol.* 2011 10;29(11):1472–1478. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0308

14. Dina O.A., Chen X., Reichling D., Levine J.D. Role of protein kinase Cepsilon and protein kinase A in a model of paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience.* 2001;108(3):507–515. doi: 10.1016/s0306-4522(01)00425-0

15. Peters C.M., Jimenez-Andrade J.M., Jonas B.M., Sevcik M.A., Koewler N.J., Ghilardi J.R., Wong G.Y., Mantyh P.W. Intravenous paclitaxel administration in the rat induces a peripheral sensory neuropathy characterized by macrophage infiltration and injury to sensory neurons and their supporting cells. *Exp. Neurol.* 2007;203(1):42–54. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.07.022

16. Peters C.M., Jimenez-Andrade J.M., Kuskowski M.A., Ghilardi J.R., Mantyh P.W. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Brain Res.* 2007;1168:46–59. doi: 10.1016/j.brainres.2007.06.066

17. Holland S.D., Ramer L.M., McMahon S.B., Denk F., Ramer M.S. An ATF3-CreERT2 Knock-in mouse for axotomy-induced genetic editing: proof of principle. *eNeuro.* 2019;6(2):ENEURO.0025-19.2019. doi: 10.1523/ENEURO.0025-19.2019

18. Brandolini L., d'Angelo M., Antonosante A., Allegretti M., Cimini A. Chemokine signaling in chemotherapy-induced neuropathic pain. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(12):2904. doi: 10.3390/ijms20122904

19. Lees J.G., Makker P.G., Tonkin R.S., Abdulla M., Park S.B., Goldstein D., Moalem-Taylor G. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur. J. Cancer.* 2017;73:22–29. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.006

20. Javeed A., Ashraf M., Riaz A., Ghafoor A., Afzal S., Mukhtar M.M. Paclitaxel and immune system. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009;38(4):283–290. doi: 10.1016/j.ejps.2009.08.009

21. Warwick R.A., Hanani M. The contribution of satellite glial cells to chemotherapy-induced neuropathic pain. *Eur. J. Pain.* 2013;17(4):571–580. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00219.x

22. Fumagalli G., Monza L., Cavaletti G., Rigoio R., Meregalli C. Neuroinflammatory process involved in different preclinical models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front. Immunol.* 2021;11:626687. doi: 10.3389/fimmu.2020.626687

23. Jessen K.R., Mirsky R. The success and failure of the schwann cell response to nerve injury. *Front. Cell Neurosci.* 2019;13:33. doi: 10.3389/fncel.2019.00033

24. Bolin L.M., Verity A.N., Silver J.E., Shooter E.M., Abrams J.S. Interleukin-6 production by Schwann cells and induction in sciatic nerve injury. *J. Neurochem.* 1995;64(2):850–858. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.64020850.x

25. Muja N., DeVries G.H. Prostaglandin E(2) and 6-keto-prostaglandin F(1alpha) production is elevated following traumatic injury to sciatic nerve. *Glia.* 2004;46(2):116–129. doi: 10.1002/glia.10349

26. Shamash S., Reichert F., Rotshenker S. The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1alpha, and interleukin-1beta. *J. Neurosci.* 2002;22(8):3052–3060. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-08-03052.2002

27. Gao Y.J., Ji R.R. Chemokines, neuronal-glia interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol. Ther.* 2010;126(1):56–68. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.01.002
28. Milligan E., Zapata V., Schoeniger D., Chacur M., Green P., Poole S., Martin D., Maier S.F., Watkins L.R. An initial investigation of spinal mechanisms underlying pain enhancement induced by fractalkine, a neuronally released chemokine. *Eur. J. Neurosci.* 2005;22(11):2775–2782. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04470.x
29. Leo M., Schmitt L.I., Kutritz A., Kleinschnitz C., Hagenacker T. Cisplatin-induced activation and functional modulation of satellite glial cells lead to cytokine-mediated modulation of sensory neuron excitability. *Exp. Neurol.* 2021;341:113695. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113695
30. Zajączkowska R., Kocot-Kępska M., Lepert W., Wrzosek A., Mika J., Wordliczek J. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6):1451. doi: 10.3390/ijms20061451
31. da Costa R., Passos G.F., Quintão N.L.M., Fernandes E.S., Maia J.R., Campos M.M., Calixto J.B. Taxane-induced neurotoxicity: Pathophysiology and therapeutic perspectives. *Br. J. Pharmacol.* 2020;177(14):3127–3146. doi: 10.1111/bph.15086
32. Sh Q., Cai X., Shi G., Lv X., Yu J., Wang F. Interleukin-4 protects from chemotherapy-induced peripheral neuropathy in mice model via the stimulation of IL-4/STAT6 signaling. *Acta Cir. Bras.* 2018;33(6):491–498. doi: 10.1590/s0102-865020180060000003
33. Singh G., Singh A., Singh P., Bhatti R. Bergapten ameliorates vincristine-induced peripheral neuropathy by inhibition of inflammatory cytokines and NFκB signaling. *ACS Chem. Neurosci.* 2019;10(6):3008–3017. doi: 10.1021/acschemneuro.9b00206
34. Burmeister A.R., Johnson M.B., Marriott I. Murine astrocytes are responsive to the pro-inflammatory effects of IL-20. *Neurosci. Lett.* 2019;708:134334. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134334
35. Chen L.H., Yeh Y.M., Chen Y.F., Hsu Y.H., Wang H.H., Lin P.C., Chang L.Y., Lin C.K., Chang M.S., Shen M.R. Targeting interleukin-20 alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Pain.* 2020;161(6):1237–1254. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001831
36. Meregalli C., Monza L., Chiorazzi A., Scali C., Guarnieri C., Fumagalli G., Alberti P., Pozzi E., Cantà A., Ballarini E., ... Marmiroli P. Human intravenous immunoglobulin alleviates neuropathic symptoms in a rat model of paclitaxel-induced peripheral neurotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(3):1058. doi: 10.3390/ijms22031058
37. Zhang H., Li Y., de Carvalho-Barbosa M., Kavelaars A., Heijnen C.J., Albrecht P.J., Dougherty P.M. Dorsal root ganglion infiltration by macrophages contributes to paclitaxel chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J. Pain.* 2016;17(7):775–786. doi: 10.1016/j.jpain.2016.02.011
38. Navia-Pelaez J.M., Choi S.H., Capettini S.A.L., Xia Y., Gonen A., Agatista-Boyle C., Delay J.L., dos Santos G.G., Catroli G.F., Kim J., ... Miller Y.I. Normalization of cholesterol metabolism in spinal microglia alleviates neuropathic pain. *J. Exp. Med.* 2021;218(7):e20202059. doi: 10.1084/jem.20202059

Сведения об авторах:

Павел Иванович Пилипенко, д.м.н., проф., e-mail: pilipen@mail.ru
Владимир Евгеньевич Войццкий, д.м.н., проф., e-mail: v.vladimir2020@mail.ru
Юлия Александровна Добреско, e-mail: dobresko93@inbox.ru

Information about the authors:

Pavel I. Pilipenko, doctor of medical sciences, professor, e-mail: pilipen@mail.ru
Vladimir E. Voytsitsky, doctor of medical sciences, professor, e-mail: v.vladimir2020@mail.ru
Yulia A. Dobresko, e-mail: dobresko93@inbox.ru

Поступила в редакцию 30.11.2021
После доработки 08.02.2022
Принята к публикации 14.02.2022

Received 30.11.2021
Revision received 08.02.2022
Accepted 14.02.2022

Обзор литературы / Review article

ВИЧ и беременность: реалии XXI века

М.А. Рашидова, Л.Ф. Шолохов, А.Ю. Марянян, Л.И. Колесникова

*Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16*

Резюме

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), который к настоящему времени унес почти 34 миллиона человеческих жизней, по-прежнему является одной из основных глобальных проблем общественного здравоохранения. В настоящее время в мире насчитывается приблизительно 38 миллионов человек, живущих с ВИЧ, из них около 2 миллионов – дети. Высокая медико-социальная и экономическая значимость ВИЧ-инфекции определяется широким распространением и тяжелым течением заболевания. Ежегодно в мире регистрируется до 2,7 млн новых случаев инфицирования. До 30 % случаев ВИЧ-инфекции у беременных женщин выявляется впервые при обследовании в связи с беременностью. Каждый год в мире от ВИЧ-положительных женщин рождаются 1,49 миллионов младенцев. В связи с этим актуальными задачами являются сохранение здоровья женщины и снижение рисков передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. В статье проанализированы результаты российских и зарубежных исследований, опубликованных в международных базах данных, в которых затрагиваются проблемы беременных ВИЧ-положительных женщин. Цель работы – провести анализ данных исследований, направленных на оценку влияния ВИЧ-инфекции на течение беременности.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, беременность, репродуктивный возраст.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Рашидова М.А., e-mail: rashidovama@mail.ru

Для цитирования: Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Марянян А.Ю., Колесникова Л.И. ВИЧ и беременность: реалии XXI века. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(2):10–17. doi: 10.18699/SSMJ20220202

HIV and pregnancy: realities of XXI century

M.A. Rashidova, L.F. Sholokhov, A.Yu. Marianian, L.I. Kolesnikova

*Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16*

Abstract

The human immunodeficiency virus (HIV) continues to be a major global public health issue, having claimed 34 million lives so far. 38 million people are living with HIV around the world. 2 million of these people are children. The high medical, social and economic significance of HIV infection is determined by the widespread and severe course of the disease. Every year, up to 2.7 million new infections are registered worldwide. Up to 30 % of cases of HIV infection in pregnant women are detected for the first time during pregnancy-related examinations. Every year, 1.49 million babies are born to HIV-positive women worldwide. The current tasks are to preserve the health of women and reduce the risk of transmission of HIV infection from mother to child. The article analyzes the results of Russian and foreign studies concerning the problems of pregnant HIV-positive women, published in international databases. The aim of the work is to analyze the data of studies aimed at studying the effect of HIV infection on the course of pregnancy.

Key words: HIV infection, pregnancy, reproductive age.

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

Correspondence author: Rashidova M.A., e-mail: rashidovama@mail.ru

Citation: Rashidova M.A., Sholokhov L.F., Marianian A.Yu., Kolesnikova L.I. HIV and pregnancy: realities of XXI century. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):10–17. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220202

Введение

По данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) и Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Российская Федерация входит в пятерку стран мира с самой высокой скоростью распространения ВИЧ-инфекции и занимает лидирующее место в Европе. По состоянию на 30.09.2021 в России проживает 1 546 017 инфицированных (по данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом), из них 68 % в настоящее время состоит на диспансерном учете [1]. По мнению академика В.В. Покровского, эта цифра составляет около 70 % от общего количества людей, инфицированных ВИЧ [2]. Существует общероссийский рейтинг самых неблагополучных регионов по заболеванию ВИЧ-инфекцией. В частности, в Кемеровской области за 9 месяцев 2021 г. установлено, что 2050,7 человека на 100 тыс. населения живут с ВИЧ-инфекцией, в Иркутской – 2024,2, в Свердловской – 1874,8, в Оренбургской – 1574,6, в Самарской – 1510,6. При этом Иркутская и Кемеровская области оказываются в рейтинге неблагополучных регионов шесть лет подряд [1]. По данным Роспотребнадзора, в 2021 г. антиретровирусную терапию (АРВТ) получали чуть больше 50 % пациентов.

В возрастной группе от 15 до 49 лет ВИЧ-инфекция выявлена у 1,2 % населения, особого внимания заслуживает возрастная категория людей от 35 до 39 лет [3]. Тенденция такова, что ВИЧ-инфекция распространяется из групп риска в основное население. Так, в 2021 г. она диагностировалась у населения РФ в возрасте старше 30 лет (86 % новых случаев, из которых более 45 % жители Сибирского федерального округа), а в возрастной группе 30–40 лет более 3 % женщин инфицированы ВИЧ [1]. Статистика по впервые выявленным больным в 2021 г. такова: 67,7 % заразились при гетеросексуальных контактах, 2,5 % – при гомосексуальных контактах, 28,3 % составляют ВИЧ-инфицированные, употребляющие наркотические вещества [1].

До 1,5 % инфицирования произошло от матери к ребенку. За период с января по сентябрь 2021 г. в России ВИЧ-инфицированными матерями рождены 12 020 детей, у 108 из которых (1,1 %) подтверждена ВИЧ-инфекция [1]. В Иркутской области за 6 месяцев 2021 г. родилось 246 детей от ВИЧ-инфицированных матерей, в том числе 13 рожденным детям выставлен диагноз ВИЧ-инфекция, доля перинатального пути ее передачи составила 1,1 % [4].

В настоящее время ВИЧ-инфицированные женщины репродуктивного возраста представляют социально и экономически активную часть населения. В современном обществе целесообразно учитывать желание иметь здоровых детей, особенности сексуального поведения при консультировании женщин, а также при назначении антиретровирусной терапии не только с лечебной и профилактической целью [5, 6].

Целью настоящего обзора является анализ данных исследований мировой литературы, посвященной изучению влияния ВИЧ-инфекции на течение беременности.

Влияние ВИЧ-инфекции на течение беременности

За последние несколько лет среди выявленных случаев ВИЧ-инфекции стремительно повышается доля женщин репродуктивного возраста [7–9]. Передача ВИЧ-инфекции от матери к ребенку может происходить внутриутробно, во время родов или после родов при грудном вскармливании [10]. Подтверждена возможность инфицирования плода ВИЧ через неповрежденную плаценту и оболочку плода [11]. Вирусная нагрузка ВИЧ-1 в плазме матери при родах является наиболее важным предиктором вертикальной трансмиссии, которая варьируется от 15 до 25 % случаев [12, 13]. Большинство младенцев заражаются во время физиологических родов (25–40 % случаев) [14]. В послеродовом периоде грудное вскармливание остается потенциальным источником инфекции для ребенка (трансмиссия в 14–40 % случаев). В связи с этим всем ВИЧ-инфицированным матерям следует по возможности избегать грудного вскармливания новорожденного [13, 14].

Внутриутробное инфицирование плода ВИЧ – актуальная и широко обсуждаемая проблема последнего десятилетия. Показано, что инфицирование происходит в период третьего триместра беременности во время интенсивного роста плода. Тем не менее описаны случаи выделения ВИЧ от абортированных плодов на 8-й неделе гестации [15]. Доказано, что внутриутробное инфицирование плода происходит при проникновении ВИЧ через плаценту [10, 11]. Риск передачи вируса внутриутробно выше у беременных женщин с высокой вирусной нагрузкой, в том числе не принимающих антиретровирусную терапию [14].

Ряд исследователей утверждает, что ВИЧ непосредственно не влияет на исход беременности [16]. В то же время общепринятой считается точка зрения, что сочетание беременности и ВИЧ-инфекции неблагоприятно [17]. Противоречия взглядов объясняются крайне затруднительным изучением влияния ВИЧ-инфекции на исход беременности и акушерские осложнения ввиду наличия отягощающих и не связанных напрямую с ВИЧ-инфекцией факторов, которые сопровождают ее. К таким факторам относятся употребление наркотических или психотропных веществ, предшествующие половые инфекции, несбалансированное питание, низкий материальный уровень, недоступность современных пренатальных технологий, употребление алкоголя и табакокурение, в том числе пассивное. Помимо этого существует ряд патологических процессов, которыми осложняется течение ВИЧ-инфекции. Доказано, что оппортунистические инфекции (туберкулез, пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, герпес и пр.) во время беременности могут увеличить риск передачи ВИЧ от матери ребенку. Также отягощают течение ВИЧ-инфекции онкологические и аутоиммунные заболевания [18–20].

Вышеперечисленные факторы негативно влияют на течение как ВИЧ-инфекции, так и беременности. У 35 % ВИЧ-инфицированных беременных встречаются хроническая плацентарная недостаточность, задержка развития плода, преждевременные роды, частота преждевременного излития околоплодных вод, послеродового эндометрита, перинатальной заболеваемости, а также смертности [21, 22]. Несмотря на это вопросы плацентарного барьера как важного механизма защиты в процессе передачи вируса от матери к плоду недостаточно изучены [3].

В исследованиях, проведенных в Индии, показано, что неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы у ВИЧ-инфицированных женщин встречаются чаще, нежели у здоровых

женщин, в том числе осложнения беременности как на ранних, так и на поздних сроках [23]. До конца остается не ясным, что оказывает большее влияние на беременность – ВИЧ-инфекция или психологические, социальные и экологические факторы качества жизни [24]. В различных исследованиях частота и характер осложнений беременности ВИЧ-инфицированных женщин варьируются. Возможно, это связано с особенностями заболевания в различных популяциях [25]. Помимо этого в последние десятилетия активно обсуждается вопрос о роли активных форм кислорода и инициируемых ими процессов свободнорадикального окисления при многочисленных патологических состояниях [26, 27]. Ряд исследований свидетельствует о ключевой роли окислительного стресса в патогенезе ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-позитивных женщин детородного возраста отмечается превышающее норму содержание первичных и вторичных продуктов липопероксидации на фоне выраженного снижения активности супероксиддисмутазы и явной недостаточности α -токоферола [28]. Негативное влияние окислительного стресса на репродуктивную систему женщин не вызывает сомнений [29].

Осложнения на ранних этапах беременности многие исследователи ассоциируют с ВИЧ-инфекцией [30]. Показано, что у ВИЧ-инфицированных женщин вдвое чаще отмечались самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся и внематочные беременности [31]. У женщин с ВИЧ-инфекцией чаще наблюдаются гетеротопические беременности. Возможно, это связано с влиянием других сопутствующих инфекций, передаваемых половым путем (ИППП); воспалительных заболеваний органов малого таза, частым использованием вспомогательных репродуктивных технологий [32]. Рядом исследователей доказано, что у ВИЧ-инфицированных женщин чаще встречаются ИППП, где в качестве агентов выступают такие возбудители, как *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans* и *Trichomonas vaginalis*; такие ИППП связаны с неблагоприятными исходами беременности и родов. Наличие *Neisseria gonorrhoea* и *Chlamydia trachomatis* увеличивает риск возможности передачи от матери ребенку ВИЧ-инфекции [33].

Установленный диагноз ВИЧ на ранних сроках беременности или до ее наступления, а также своевременное начало АРВТ для достижения вирусологического подавления имеет решающее значение для оптимального снижения перинатальной передачи ВИЧ-инфекции [34].

Особенности течения беременности у ВИЧ-инфицированных, принимающих антенатальную химиопрофилактику препаратами АРВТ

Широкое применение комбинированной АРВТ резко снижает показатели вертикальной передачи ВИЧ-инфекции [27]. Тем не менее неблагоприятные исходы родов, в том числе преждевременные роды, малый размер плода для гестационного возраста все чаще встречаются среди женщин, живущих с ВИЧ-инфекцией и получающих АРВТ [34–38]. Однако однозначных результатов не получено [39, 40].

В последние годы активно обсуждается вопрос о существовании связи между приемом АРВТ во время беременности и неблагоприятными исходами для матери и плода [41, 42]. Показано, что антенатальная АРВТ может быть связана с неблагоприятными исходами беременности [43, 44], в том числе с преждевременными родами [44]. Также сообщается о повышенном риске неблагоприятных исходов родов, связанных с ингибиторами протеазы. Отмечено, что их назначение до и во время беременности приводит к статистически значимому увеличению частоты преждевременных родов до 36-й недели гестации [44–47]. Это дало основание предположить, что ингибиторы протеазы определяют связь между АРВТ и неблагоприятными исходами родов.

Одним из факторов, определяющих неблагоприятные исходы беременности, является схема приема АРВТ [41, 44, 47–49]. Так, у женщин, которые принимали тройную АРВТ, существенно выше частота умеренных неблагоприятных исходов беременности [49, 50]. Немаловажным является не только режим, но и время начала приема АРВТ. Продemonстрирован повышенный риск преждевременных родов и рождение детей с низкой массой тела в зависимости от АРВТ, получаемой женщиной до и во время беременности [51, 52].

На 12-й неделе у плода заканчивается органогенез, в связи с этим химиотерапию необходимо назначать после этого срока. В случае, если беременная до зачатия принимала АРВТ, применение препаратов целесообразно продолжить в непрерывном режиме. При назначении АРВТ ключевое значение имеет учет возможного тератогенного влияния на плод. Из схемы лечения беременных ВИЧ-инфицированных женщин необходимо исключить обладающие тератогенным действием препараты для снижения частоты возникновения пороков развития у плода [53]. В то же время Е. Aaron et al. утверждают, что тяжесть заболевания ВИЧ-инфекции, а не режим АРВТ,

может быть связана со значительно повышенным риском неблагоприятных исходов родов [54].

Влияние беременности на развитие ВИЧ-инфекции

Во время беременности вне зависимости от ВИЧ-статуса иммунная функция матери подавляется, на ранних сроках снижается уровень иммуноглобулинов и значительно ослабляется клеточный иммунитет [55]. Изменения в иммунной системе могут повлиять на здоровье ВИЧ-позитивных беременных женщин (ускорить прогрессирование заболевания, тем самым увеличить вирусную нагрузку) в случае отсутствия антиретровирусной терапии. Также снижение иммунной функции может повлиять на риск передачи инфекции от матери плоду. Так, в исследованиях С. Calvert et al. показано, что в целом риск прогрессирования ВИЧ-инфекции у беременных в 1,32 раза выше, чем у небеременных (в 1,41 раза больше риск снижения уровня лимфоцитов CD4⁺). Несмотря на это не доказано, что непосредственно беременность связана с повышенным риском прогрессирования ВИЧ, так как группы не были сопоставимы по схеме АРВТ. Показано, что при наличии АРВТ влияние беременности на прогрессирование заболевания ВИЧ ослабляется, и нет никаких оснований полагать, что беременность способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции [56].

Заключение

В последние годы среди ВИЧ-инфицированных возрастает удельный вес социально благополучных групп населения. Происходит стремительное вовлечение в эпидемический процесс женщин детородного возраста и увеличивается количество детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями.

ВИЧ-инфекция у женщин репродуктивного возраста не является противопоказанием к беременности, однако для эффективного предотвращения передачи ВИЧ от матери ребенку необходимо назначение противовирусного лечения до наступления беременности вне зависимости от стадии заболевания, уровня вирусной нагрузки и количества лейкоцитов CD4⁺. Многими исследователями отмечено, что у ВИЧ-позитивных женщин, принимающих АРВТ, отмечаются осложнения беременности, которые, возможно, связаны со схемой приема препаратов. В настоящее время главной задачей остается выявление механизма, с помощью которого АРВТ может повлиять на исход родов, и определение оптимальных схем АРВТ для улучшения здоровья и минимизации

побочных эффектов как у матери, так и у младенца. Также отмечено, что у ВИЧ-позитивных женщин чаще встречаются ИППП, которые могут стать причиной различных осложнений беременности.

Своевременная и индивидуально подобранная антиретровирусная терапия, исключение отягощающих факторов (ИППП, употребление наркотических средств и пр.) до наступления беременности у ВИЧ-позитивных женщин уменьшат вероятность осложнений беременности и вертикальной передачи ВИЧ ребенку.

Список литературы / References

1. Справка. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 сентября 2021 г. Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/11/Spravka-VICH-v-Rossii-9-mes-2021-g..pdf>
- Reference. HIV infection in the Russian Federation as of September 30, 2021. Available at: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/11/Spravka-VICH-v-Rossii-9-mes-2021-g..pdf> [In Russian].
2. Покровский: в России с ВИЧ живет порядка 1,5 миллиона человек. Режим доступа: <https://spid.center/ru/posts/4243/>
- Pokrovsky: about 1.5 million people live with HIV in Russia. Available at: <https://spid.center/ru/posts/4243/> [In Russian].
3. Никитина О.А., Марянян А.Ю., Колесникова Л.И. Окислительный стресс при ВИЧ-инфекции и ее влияние на женскую репродуктивную систему и беременность. *Ж. акушерства и жен. болезней.* 2020;69(4):61–72. doi: 10.17816/JOWD69461-72
- Nikitina O.A., Maryanyan A.Yu., Kolesnikova L.I. Oxidative stress in HIV infection and its effects on the female reproductive system and pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2020;69(4):61–72. [In Russian]. doi: 10.17816/JOWD69461-72
4. Статистика. Экспресс-информация об эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции на 01.07.2021 г. по Иркутской области. Режим доступа: https://aids38.ru/?page_id=35
- Statistics. Express information on the epidemic situation of HIV infection as of 07/01/2021 in the Irkutsk region. Available at: https://aids38.ru/?page_id=35 [In Russian].
5. Islam S., Oon V., Thomas P. Outcome of pregnancy in HIV-positive women planned for vaginal delivery under effective antiretroviral therapy. *J. Obstet. Gynaecol.* 2010;30(1):38–40. doi: 10.3109/01443610903383358
6. Jao J., Sigel K.M., Chen K.T., Rodriguez-Caprio G., Posada R., Shust G., Wisnivesky J., Abrams E.J., Sperling R.S. Small for gestational age birth outcomes in pregnant women with perinatally acquired HIV. *AIDS.* 2012;26(7):855–859. doi: 10.1097/QAD.0b013e-328351f6ef
7. Иркутский областной центр СПИД. Режим доступа: <https://aids38.ru/>
- Irkutsk Regional AIDS Center. Available at: <https://aids38.ru/> [In Russian].
8. Беляков Н.А., Виноградова Т.Н. Половой путь передачи ВИЧ в развитии эпидемии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2011;3(4):7–19.
- Belyakov N.A., Vinogradova T.N. The role of the sexual route of HIV transmission in epidemic spread. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppression.* 2011;3(4):7–19. [In Russian].
9. Лещенко О.Я., Генич Е.В. Репродуктивные нарушения и их патогенетические механизмы у ВИЧ-инфицированных женщин. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2019;11(4):20–29. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-20-29
- Leshchenko O.Ya., Genich E.V. Reproductive disorders and their pathogenetic mechanisms in women with HIV. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppression.* 2019;11(4):20–29. [In Russian]. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-20-29
10. Drake A.L., Wagner A., Richardson B., John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(2):e1001608. doi: 10.1371/journal.pmed.1001608
11. Liu K.C., Chibwesha C.J. Intrapartum management for prevention of mother-to-child transmission of HIV in resource-limited settings: a review of the literature. *Afr. J. Reprod. Health.* 2013;17(4 Spec No):107–117.
12. Govender T., Coovadia H. Eliminating mother to child transmission of HIV-1 and keeping mothers alive: Recent progress. *J. Infect.* 2014;68:57–62. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.015
13. Money D., Tulloch K., Boucoiran I., Cadby S., Infectious Diseases Committee; Special Contributors. Guidelines for the care of pregnant women living with HIV and interventions to reduce perinatal transmission: Executive summary. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014;36(8):721–734. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30515-6
14. Osório D., Munyangaju I., Nacarapa E., Muhiwa A., Nhangave A.V., Ramos J.M. Mother-to-child transmission of HIV infection and its associated factors in the district of Bilene, Gaza Province–Mozambique. *PLoS One.* 2021;16(12):e0260941. doi: 10.1371/journal.pone.0260941
15. Shetty A.K., Maldonado Y. Antiretroviral drugs to prevent mother-to-child transmission of HIV during breastfeeding. *Curr. HIV Res.* 2013;11(2):102–125. doi: 10.2174/1570162X11311020004
16. Brayfield B.P., Phiri S., Kankasa C., Muyanga J., Mantina H., Kwenda G., West J.T., Bhat G., Marx D.B.,

16. Klaskala W., Mitchell C.D., Wood C. Postnatal human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus type 1 infection in mothers and infants from Zambia. *J. Infect. Dis.* 2003; 187(4):559–568. doi: 10.1086/367985
17. Moodley D., Moodley J., Coovadia H., Gray G., McIntyre J., Hofmyer J., Nikodem C., Hall D., Gigliotti M., Robinson P., ... South African Intrapartum Nevirapine Trial (SAINT) Investigators. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J. Infect. Dis.* 2003;187(5):725–735. doi: 10.1086/367898
18. Johnson K.M., Alarcon J., Watts D.M., Rodriguez C., Velasquez C., Sanchez J., Lockhart D., Stoner B.P., Holmes K.K. Sexual networks of pregnant women with and without HIV infection. *AIDS*. 2003;17(4):605–612. doi: 10.1097/00002030-200303070-00016
19. Boonpongmanee C., Zauszniewski J.A., Morris D.L. Resourcefulness and self-care in pregnant women with HIV. *West. J. Nurs. Res.* 2003;25(1):75–92. doi: 10.1177/0193945902238837
20. Duff P. Prevention of opportunistic infections in women with HIV infection. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2019;62(4):816–822. doi: 10.1097/GRF.0000000000000483
21. Verhofstede C., Demecheleer E., de Caubooter N., Gaillard P., Mwanyumba F., Claeyes P., Chohan V., Mandaliya K., Temmerman M., Plum J. Diversity of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) env sequence after vertical transmission in mother-child pairs infected with HIV-1 subtype A. *J. Virol.* 2003;77(5):3050–3057. doi: 10.1128/JVI.77.5.3050-3057.2003
22. Макаров И.О., Шеманаева Т.В. Современный взгляд на ведение беременности на фоне ВИЧ-инфекции. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012;6(2): 31–34.
23. Makarov I.O., Shemanaeva T.V. The modern view of the management of pregnancy in HIV infection. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2012;6(2):31–34. [In Russian].
24. Dadhwal V., Sharma A., Khoiwal K., Deka D., Sarkar P., Vanamail P. Pregnancy outcomes in HIV-infected women: experience from a Tertiary Care Center in India. *Int. J. MCH AIDS*. 2017;6(1):75. doi: 10.21106/ijma.196
25. Kapetanovic S., Dass-Brailsford P., Nora D., Talisman N. Mental health of HIV-seropositive women during pregnancy and postpartum period: a comprehensive literature review. *AIDS Behav.* 2014;18(6):1152–1173. doi: 10.1007/s10461-014-0728-9
26. Newell M.L., Huang S., Fiore S., Thorne C., Mandelbrot L., Sullivan J.L., Maupin R., Delke I., Watts D.H., Gelber R.D., Cunningham C.K., PACTG 316 Study Team. Characteristics and management of HIV-1-infected pregnant women enrolled in a randomised trial: differences between Europe and the USA. *BMC Infect. Dis.* 2007;7(1):60. doi: 10.1186/1471-2334-7-60
27. Колесникова Л.И., Рашидова М.А., Даренская М.А., Шолохов Л.Ф., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В. Параметры окислительного стресса у пациенток с парентеральными вирусными гепатитами. *Сиб. науч. мед. ж.* 2016;36(3):69–74.
28. Kolesnikova L.I., Rashidova M.A., Darenskaya M.A., Sholokhov L.F., Grebenkina L.A., Semenova N.V. Parameters of oxidative stress of patients with parenteral viral hepatitis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2016;36(3):69–74. [In Russian].
29. Колесникова Л.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Натяганова Л.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В., Петухов А.А. О возможностях использования показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в диагностике варикозного расширения вен малого таза у женщин. *Acta Biomed. Sci.* 2020;5(1):14–20.
30. Kolesnikova L.I., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Natyaganova L.V., Kalyagin A.N., Shcherbatykh A.V., Petukhov A.A. On the opportunities of using the indices of lipid peroxidation – antioxidant defense system in the diagnostics of varicose veins of small pelvis in women. *Acta Biomed. Sci.* 2020;5(1): 14–20. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.2
31. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Тимофеева Е.В., Лещенко О.Я., Вантеева О.А., Рашидова М.А. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией. *Терапевт. арх.* 2016;88(11):17–21.
32. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Timofeeva E.V., Leshchenko O.Ya., Vanteeva O.A., Rashidova M.A. Evaluation of the pro- and antioxidant status of women with HIV or coinfection. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2016;88(11):17–21. [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh2016881117-21.
33. Лещенко О.Я., Генич Е.В., Даренская М.А., Колесникова Л.И. ВИЧ и фертильность: нейроэндокринные и метаболические аспекты. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020;12(4):73–80. doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-4-73-80
34. Leshchenko O.Ya., Genich E.V., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. HIV and infertility: neuro-endocrine and metabolic aspects. *VICH-infekciya i immunosuppressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;12(4): 73–80. [In Russian]. doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-4-73-80
35. Gray G.E., McIntyre J.A. HIV and pregnancy. *BMJ*. 2007;334(7600):950–953. doi: 10.1136/bmj.39176.674977.ad

31. Митюркина Е.В., Перминова С.Г., Селимова Ф.Н., Козырина Н.В., Абубакиров А.Н. Особенности реализации репродуктивной функции у женщин с бесплодием и ВИЧ-инфекцией в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекол.* 2017;(10):70–77.
- Mityurina E.V., Perminova S.G., Selimova F.N., Kozyrina N.V., Abubakirov A.N. Features of reproductive function realization in women with infertility and HIV infection in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2017;(10):70–77. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2017.10.70-77
32. Savasi V., Antonazzo P., Personeni C. Heterotopic pregnancy in HIV women. *SAGE Open Med. Case Rep.* 2016;4:2050313X16679534. doi: 10.1177/2050313X16679534
33. Medina-Marino A., Mudau M., Kojima N., Peters R.P., Feucht U.D., Vos L., Olivier D., Muzny C.A., McIntyre J.A., Klausner J.D. Persistent Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae or Trichomonas vaginalis positivity after treatment among human immunodeficiency virus-infected pregnant women, South Africa. *Int. J. STD AIDS.* 2020;31(4):294–302. doi: 10.1177/0956462419898612
34. Rimawi B.H., Smith S.L., Badell M.L., Zahedi-Spung L.D., Sheth A.N., Haddad L., Chakraborty R. HIV and reproductive healthcare in pregnant and postpartum HIV-infected women: adapting successful strategies. *Future Virol.* 2016;11(8):577–581. doi: 10.2217/fvl-2016-0065
35. Papp E., Mohammadi H., Loutfy M.R., Yudin M.H., Murphy K.E., Walmsley S.L., Shah R., MacGillivray J., Silverman M., Serghides L. HIV protease inhibitor use during pregnancy is associated with decreased progesterone levels, suggesting a potential mechanism contributing to fetal growth restriction. *J. Infect. Dis.* 2014;211(1):10–18. doi: 10.1093/infdis/jiu393
36. Conroy A.L., McDonald C.R., Gamble J.L., Olwoch P., Natureeba P., Cohan D., Kamya M.R., Havlir D.V., Dorsey G., Kain K.C. Altered angiogenesis as a common mechanism underlying preterm birth, small for gestational age, and stillbirth in women living with HIV. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;217(6):684.e1–684.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.003
37. Newell M.L., Bunders M.J. Safety of antiretroviral drugs in pregnancy and breastfeeding for mother and child. *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2013;8(5):504–510. doi: 10.1097/coh.0b013e3283632b88
38. Zash R., Jacobson D.L., Diseko M., Mayondi G., Mmalane M., Essex M., Petlo C., Lockman S., Makhema J., Shapiro R.L. Comparative safety of antiretroviral treatment regimens in pregnancy. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):e172222. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2222
39. Patel K., Shapiro D.E., Brogly S.B., Livingston E.G., Stek A.M., Bardeguez A.D., Tuomala R.E., P1025 team of the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group. Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among hiv-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J. Infect. Dis.* 2010;201(7):1035–1044. doi: 10.1086/651232
40. Powis K.M., Kitch D., Ogbu A., Hughes M.D., Lockman S., Leidner J., van Widenfelt E., Moffat C., Moyo S., Makhema J., Essex M., Shapiro R.L. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. *J. Infect. Dis.* 2011; 204(4):506–514. doi: 10.1093/infdis/jir307
41. Chen J.Y., Ribaud H.J., Souda S., Parekh N., Ogbu A., Lockman S., Powis K., Dryden-Peterson S., Creek T., Jimbo W., ... Shapiro R.L. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J. Infect. Dis.* 2012;206(11):1695–1705. doi: 10.1093/infdis/jis553
42. Mofenson L.M. Antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcome: the elephant in the room? *J. Infect. Dis.* 2015;213(7):1051–1054. doi: 10.1093/infdis/jiv390
43. Powis K.M., Shapiro R.L. Protease inhibitors and adverse birth outcomes: is progesterone the missing piece to the puzzle? *J. Infect. Dis.* 2014;211(1):4–7. doi: 10.1093/infdis/jiu397
44. Li N., Sando M.M., Spiegelman D., Hertzmark E., Liu E., Sando D., Machumi L., Chalamilla G., Fawzi W. Antiretroviral therapy in relation to birth outcomes among HIV-infected women: a cohort study. *J. Infect. Dis.* 2015;213(7):1057–1064. doi: 10.1093/infdis/jiv389
45. Ravizza M., Martinelli P., Bucceri A., Fiore S., Alberico S., Tamburrini E., Tibaldi C., Guaraldi G., Anzidei G., ... Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Treatment with protease inhibitors and coinfection with hepatitis C virus are independent predictors of preterm delivery in HIV-infected pregnant women. *J. Infect. Dis.* 2007;195(6):913–914. doi: 10.1086/507045
46. Grosch-Woerner I., Puch K., Maier R.F., Niehues T., Notheis G., Patel D., Casteleyn S., Feiterna-Sperling C., Groeger S., Zaknun D., Multicenter Interdisciplinary Study Group Germany/Austria. Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV Med.* 2008; 9(1):6–13. doi: 10.1111/j.1468-1293.2008.00520.x
47. Van der Merwe K., Hoffman R., Black V., Chersich M., Coovadia A., Rees H. Birth outcomes in South African women receiving highly active antiretroviral therapy: a retrospective observational study. *J. Int. AIDS Soc.* 2011;14(1):42. doi: 10.1186/1758-2652-14-42
48. Short C.-E., Douglas M., Smith J., Taylor G. Preterm delivery risk in women initiating antiretroviral

therapy to prevent HIV mother-to-child transmission. *HIV Med.* 2013; 15(4):233–238. doi: 10.1111/hiv.12083

49. Ekouevi D.K., Coffie P.A., Becquet R., Tonne-Gold B., Horo A., Thiebaut R., Leroy V., Blanche S., Dabis F., Abrams E.J. Antiretroviral therapy in pregnant women with advanced HIV disease and pregnancy outcomes in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS.* 2008;22(14):1815–1820. doi: 10.1097/qad.0b013e-32830b8ab9

50. Flynn P.M., Taha T.E., Cababasay M., Fowler M.G., Mofenson L.M., Owor M., Fiscus S., Stranix-Chibanda L., Coutoudis A., Gnanashanmugam D., ... PROMISE Study Team. Prevention of HIV-1 transmission through breastfeeding. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2018;77(4):383–392. doi: 10.1097/qai.0000000000001612

51. Sibiude J., Warszawski J., Tubiana R., Dollfus C., Faye A., Rouzioux C., Teglas J.P., Ekoukou D., Blanche S., Mandelbrot L. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54:1348–1360. doi: 10.1093/cid/cis198

52. Machado E.S., Hofer C.B., Costa T.T., Nogueira S.A., Oliveira R.H., Abreu T.F., Evangelista L.A., Farias I.F., Mercadante R.T., Garcia M.F., Neves R.C., Costa V.M., Lambert J.S. Pregnancy outcome in women

infected with HIV-1 receiving combination antiretroviral therapy before versus after conception. *Sex Transm. Infect.* 2009; 85:82–87. doi: 10.1136/sti.2008.032300

53. Штейман А.А., Охалкин М.Б. Особенности гемодинамики у ВИЧ-инфицированных беременных женщин. *Терапевт.* 2015;10:68–76.

Shteiman A.A., Okhapkin M.B. Features of haemodynamics in HIV-positive pregnant women. *Therapevt = Therapist.* 2015;(10):68–76. [In Russian].

54. Aaron E., Bonacquisti A., Mathew L., Alleyne G., Bamford L.P., Culhane J.F. Small-for-gestational-age births in pregnant women with HIV, due to severity of HIV disease, not antiretroviral therapy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2012;1–9. doi: 10.1155/2012/135030

55. Горленко А.В., Бельх О.А. Анализ иммунологических показателей у беременных с ВИЧ-инфекцией. *Иммунология.* 2005;26(3):167–170.

Gorlenko A.V., Belykh O.A. The analysis of immunological indices in pregnant with HIV-infection. *Immunologiya = Immunology.* 2005;26(3):167–170. [In Russian].

56. Calvert C., Ronsmans C. Pregnancy and HIV disease progression: a systematic review and meta-analysis. *Trop. Med. Int. Health.* 2014;20(2):122–145. doi: 10.1111/tmi.12412

Сведения об авторах:

Мария Александровна Рашидова, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4730-5154, e-mail: rashidovama@mail.ru

Леонид Федорович Шолохов, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3588-6545, e-mail: lfshol@mail.ru

Анаит Юрьевна Марянян, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9544-2172, e-mail: anait_24@mail.ru

Любовь Ильинична Колесникова, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0003-3354-2992, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Information about the authors:

Maria A. Rashidova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4730-5154, e-mail: rashidovama@mail.ru

Leonid F. Sholokhov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3588-6545, e-mail: lfshol@mail.ru

Anait Yu. Marjanian, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9544-2172, e-mail: anait_24@mail.ru

Lyubov I. Kolesnikova, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-3354-2992, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Поступила в редакцию 07.02.2022

После доработки 10.03.2022

Принята к публикации 16.03.2022

Received 07.02.2022

Revision received 10.03.2022

Accepted 16.03.2022

Оригинальное исследование / Research article

Ассоциация носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с особенностями андрогенного статуса у мужчин

С.В. Янковская¹, К.И. Мосалев^{1,2}, И.Д. Иванов¹, Б.Б. Пинхасов¹, В.Г. Селятицкая¹¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный университет

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Резюме

Цель исследования – изучить ассоциацию носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с особенностями андрогенного статуса у мужчин. **Материал и методы.** На базе клиники ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины в период с 2020 по 2021 г. выполнено обсервационное одномоментное обследование 139 пациентов мужского пола в возрасте от 22 до 69 лет, госпитализированных в терапевтический стационар в плановом порядке. У мужчин утром (8:00–8:30) натошак проводили антропометрическое обследование для определения физического развития, забирали кровь из кубитальной вены для оценки гормональных показателей андрогенного статуса и образцы буккального эпителия для молекулярно-генетического исследования. На основании носительства полиморфизма rs9939609 (T>A) гена *FTO* были выделены следующие группы пациентов: Г1 – гомозиготы по дикому типу (WT/WT), Г2 – гетерозиготы (WT/A), Г3 – гомозиготы по мутантному аллелю (A/A). **Результаты и их обсуждение.** При анализе клинко-антропометрических и гормональных показателей андрогенного статуса обследованных пациентов мужского пола обнаружены статистически значимые различия в уровне общего тестостерона между Г1 и Г3 (соответственно 11,6 и 14,5 нмоль/л, $p = 0,010$), а также свободного тестостерона в Г1 по сравнению с Г2 (соответственно 0,233 и 0,287 нмоль/л, $p = 0,012$) и Г3 (соответственно 0,233 и 0,321 нмоль/л, $p = 0,002$). При оценке ассоциации выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи носительства мутантного аллеля с уровнями общего ($r = 0,247$; $p = 0,013$) и свободного ($r = 0,296$; $p = 0,003$) тестостерона, и отрицательные – с частотой встречаемости андрогенного дефицита по критерию свободного тестостерона ($r = -0,240$; $p = 0,016$). **Заключение.** Носительство генотипа A/A полиморфизма rs9939609 гена *FTO* ассоциировано с увеличением уровней общего и свободного тестостерона, что указывает на его протективное действие в отношении развития андрогенного дефицита у мужчин. Полученные результаты позволяют предположить, что этот эффект обусловлен эпигенетическим влиянием белкового продукта гена *FTO* на экспрессию других генов, участвующих в синтезе андрогенов в гонадах, но не в коре надпочечников, поскольку ассоциации носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с уровнем дегидроэпиандростерон-сульфата не обнаружено.

Ключевые слова: мужчины, индекс массы тела, андрогенный статус, общий тестостерон, свободный тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, ген *FTO*, полиморфизм rs9939609.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Янковская С.В., e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com

Для цитирования: Янковская С.В., Мосалев К.И., Иванов И.Д., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Ассоциация носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с особенностями андрогенного статуса у мужчин. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(2):18–24. doi: 10.18699/SSMJ20220203

Association of rs9939609 polymorphism in the *FTO* gene with features of androgen status in men

S.V. Yankovskaya¹, K.I. Mosalev^{1,2}, I.D. Ivanov¹, B.B. Pinkhasov¹, V.G. Selyatitskaya¹

¹ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine

630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

² Novosibirsk State University

630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2

Abstract

The purpose of the study was to investigate the association of carriage of rs9939609 polymorphism in the *FTO* gene with features of androgen status in men. **Material and methods.** The observational one-stage examination of 139 male patients aged 22 to 69 years, admitted to a therapeutic hospital in a planned manner has been carried out in the Clinic of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine in the period 2020–2021. All fasting men in the morning (8:00–8:30) were carried out of an anthropometric examination to determine physical development, sampling of venous blood from the cubital vein to assess the hormonal parameters of androgen status, and taking a sample of the buccal epithelium for molecular genetic research. Based on the carriage of the rs9939609 (T>A) polymorphism of the *FTO* gene, the following groups (G) of patients were distinguished: G1 – wild-type homozygotes (WT/WT), G2 – heterozygotes (WT/A), G3 – homozygotes for the mutant allele (A/A). **Results and discussion.** The statistically significant differences were found in the levels of total testosterone between G1 and G3 (11.6 vs 14.5 nmol/L, $p = 0.010$), as well as free testosterone in G1 compared to G2 (0.233 vs 0.287 nmol/L, $p = 0.012$) and G3 (0.233 vs 0.321 nmol/L, $p = 0.002$) when analyzing the clinical-anthropometric and hormonal features of the androgen status of the examined male patients in the selected groups. Assessment of the association revealed statistically significant positive correlations between the carriage of the mutant allele and the levels of total ($r = 0.247$; $p = 0.013$) and free ($r = 0.296$; $p = 0.003$) testosterone, and negative - with the frequency of androgen deficiency according to the free testosterone criteria ($r = -0.240$; $p = 0.016$). **Conclusions.** It has been shown that the carriage of the A/A genotype of rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene is associated with an increase in the levels of total and free testosterone, that indicates a protective effect against the development of androgen deficiency in men. The obtained results suggest that this effect is due to the epigenetic effect of the *FTO* gene protein product on the expression of other genes involved in the synthesis of androgens in the gonads, but also in the adrenal cortex since no association of the carriage of the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene with the DHEA-C level was found.

Key words: men, body mass index, androgen status, total testosterone, and free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, *FTO* gene, rs9939609 polymorphism.

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

Acknowledgments. The work was carried out using the equipment of the Proteomic Analysis Center for Collective Use, supported by funding from the Ministry of Education and Science of Russia (agreement No. 075-15-2021-691).

Correspondence author: Yankovskaya S.V., e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com

Citation: Yankovskaya S.V., Mosalev K.I., Ivanov I.D., Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G. Association of rs9939609 polymorphism in the *FTO* gene with features of androgen status in men. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):18–24. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220203

Введение

Образ жизни современного человека характеризуется гиподинамией, сочетающейся с нерациональным питанием, богатым калориями, а именно жирами животного происхождения и рафинированными углеводами, вредными привычками (курение, злоупотребление алкоголем), состоянием хронического психоэмоционального стресса. Данный стереотип поведения служит пусковым механизмом для развития и прогрессирования алиментарно-конституционального ожирения, которое в настоящее время относят к факторам риска большинства хронических неинфекционных заболеваний [1]. В частности, ожирение ассоциировано с нарушениями мужского репродуктивного здоровья, infertility, infertilitas и андрогенным дефицитом (АнД) [2].

Известно, что АнД у мужчин вызывает нарушения функционирования различных органов и систем, которые клинически проявляются признаками преждевременного старения организма, репродуктивными и сексуальными расстройствами, астенодепрессивным синдромом, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, способствующих, в свою очередь, развитию ожирения [3]. Увеличение объема жировой ткани при ожирении обуславливает повышение активности ароматазы, что приводит к снижению концентрации тестостерона в крови, а образующийся избыток эстрогенов, в свою очередь, угнетает гипоталамо-гипофизарно-яичковую ось, усиливая негативные эффекты ожирения на уровень тестостерона в организме [4]. Дополнительное нежелательное действие на андрогенный статус может также оказывать генетическая предрасположенность к ожирению [5].

Для гена *FTO* (fat mass and obesity associated), принимающего участие в регуляции энергетического баланса и дифференцировке жировой ткани, обнаружено несколько десятков полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями липидного и углеводного обменов [6], одним из перспективных является rs9939609 (T>A). Установлено, что А-аллель данного полиморфизма связан с повышенным риском развития ожирения, дислипидемиями, нарушениями углеводного обмена и артериальной гипертензией. Носители генотипа А/А (распространенность среди европеоидов 17 %) в большей степени подвержены риску накопления жировой массы тела (МТ), чем носители генотипа Т/Т, при этом наличие хотя бы одного Т-аллеля существенно снижает риск накопления избыточной жировой МТ. Это явление, скорее всего, объясняется тем, что ген, содержащий в своем составе нуклеотид А, подвержен большей экспрессии, чем ген, в составе которого имеется нуклеотид Т, соответственно, высокий уровень белкового продукта гена *FTO* активирует центр голода и стимулирует увеличение потребления пищи, что и приводит к росту жировой МТ [7, 8]. На основании анализа литературных данных можно предположить, что мутации гена *FTO* способны выступать в качестве генетических факторов риска не только метаболических расстройств, но и нарушений андрогенного статуса у мужчин [7].

Целью исследования было изучить ассоциации носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с особенностями андрогенного статуса у мужчин.

Материал и методы

На базе клиники ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины в период 2020–2021 гг. проведено наблюдательное одномоментное исследование 139 пациентов мужского пола в возрасте от 22 до 69 лет, госпитализированных в терапевтический стационар в плановом порядке. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 23 от 09.12.2021) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации и приказам Минздрава России. Все пациенты были ознакомлены с ходом исследования и подписали добровольное информированное согласие. Критерии исключения: наличие острой инфекционной патологии, хронических заболеваний в стадии декомпенсации или добровольный отказ от участия в исследовании.

У мужчин утром натощак (8:00–8:30) проводили антропометрическое обследование для определения физического развития, забирали кровь из кубитальной вены для оценки гормо-

нальных показателей андрогенного статуса и образцы буккального эпителия для молекулярно-генетического исследования. В процессе антропометрии измеряли рост, МТ, окружность груди (ОГ), талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчетным методом определяли индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела (кг) к росту (м) в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$). ИМТ $< 25,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ был расценен как нормальная МТ, $25,0 \leq \text{ИМТ} < 30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ – как избыточная МТ, ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ – как ожирение [9]. Гормональные показатели андрогенного статуса определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом на микропланшетном иммуноферментном анализаторе «Immunochem-2100» (НТИ, США): содержание общего тестостерона ($T_{\text{общ}}$, референсный интервал 12,1–38,3 нмоль/л), секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ, референсный интервал 12,4–78,4 нмоль/л), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С, референсный интервал 2,71–11,4 мкмоль/л), эстрадиола (Е2, референсный интервал 30,1–68,4 пг/мл), лютеинизирующего гормона (ЛГ, референсный интервал 0,8–8,4 мМЕ/мл). Концентрацию свободного тестостерона ($T_{\text{св}}$, референсный интервал $\geq 0,243$ нмоль/л) определяли расчетным методом с использованием калькулятора на сайте ISSAM (www.issam.ch). Частоту встречаемости АНД учитывали по критериям $T_{\text{общ}} \leq 12,0$ нмоль/л, $T_{\text{св}} < 0,243$ нмоль/л и ДГЭА-С $< 2,71$ мкмоль/л, гиперэстрогении (ГЭ) – по критериям $E2 > 68,4$ пг/мл [10].

Для оценки генетических особенностей пациентов проводили молекулярно-генетическое исследование с определением наличия полиморфизма rs9939609 гена *FTO*. ДНК выделяли из клеток буккального эпителия с использованием коммерческого набора «РеалБест ДНК-экспресс» (Россия). Носительство полиморфизма rs9939609 гена *FTO* выявляли при помощи аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green. Структура олигонуклеотидов, использованных для проведения ПЦР:

F '5-CAA AAC TGG CTC TTG AAT GAA ATA GG-3';
R1 '5-GAG ACT ATCCA AGTGC ATCACTAT-3';
R1 '5-GAG ACT ATCCA AGTGC ATCACAAT-3'.

На основании носительства полиморфизма rs9939609 (T > A) гена *FTO* были выделены следующие группы пациентов: Г1 – гомозиготы по дикому типу (WT/WT), Г2 – гетерозиготы (WT/A), Г3 – гомозиготы по мутантному аллелю (A/A).

При проведении статистического анализа все параметры проверены на нормальность распределения при помощи критерия Колмагорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные характеристики представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [25 %; 75 %]),

Таблица 1. Клинико-антропометрическая и гормональная характеристика обследованных

Table 1. Clinical and anthropometric and hormonal characteristics of patients

Параметр	Г1 (WT/WT) n = 38	Г2 (WT/A) n = 56	Г3 (A/A) n = 45	p		
				Г1-Г2	Г1-Г3	Г2-Г3
Возраст, лет	53,5 [45,0; 61,0]	52,0 [40,5; 59,0]	56,0 [44,0; 60,0]	0,262	0,826	0,468
Рост, см	176,3 [173,5; 181,0]	175,0 [172,3; 181,8]	175,0 [170,5; 184,5]	0,683	0,891	0,995
МТ, кг	94,4 [81,2; 100,5]	91,2 [80,4; 102,3]	90,0 [81,7; 102,7]	0,945	0,920	0,913
ОГ, см	111,0 [102,0; 115,0]	109,8 [102,5; 115,0]	109,5 [104,8; 118,3]	0,532	0,745	0,314
ОТ, см	102,0 [93,0; 110,0]	102,3 [95,0; 107,8]	102,5 [96,0; 111,3]	0,726	0,379	0,430
ОБ, см	106,0 [102,5; 112,5]	106,5 [101,0; 113,3]	107,0 [103,3; 113,0]	0,848	0,704	0,862
ИМТ, кг/м ²	29,4 [26,8; 31,8]	29,4 [26,2; 32,4]	29,0 [26,2; 32,4]	0,948	0,816	0,851
Содержание Т _{общ} , нмоль/л	11,6 [7,0; 14,9]	12,3 [10,8; 18,8]	14,5 [11,7; 18,6]	0,060	0,010	0,380
Содержание СССГ, нмоль/л	28,8 [21,5; 40,8]	30,7 [22,4; 41,0]	32,5 [23,3; 48,4]	0,511	0,327	0,635
Содержание Т _{св} , нмоль/л	0,233 [0,181; 0,302]	0,287 [0,227; 0,363]	0,321 [0,253; 0,378]	0,012	0,002	0,423
Содержание ДГЭА-С, мкмоль/л	3,39 [2,59; 6,30]	3,92 [2,99; 5,69]	4,87 [2,59; 6,49]	0,463	0,328	0,599
Содержание Е2, пг/мл	53,2 [43,1; 58,1]	54,6 [43,1; 68,2]	55,6 [42,5; 78,0]	0,686	0,336	0,504
Активность ЛГ, мМЕ/мл	5,3 [4,1; 6,6]	5,0 [4,1; 7,2]	6,1 [4,7; 7,8]	0,773	0,151	0,196

качественные – в виде относительного числа случаев (%). Сравнение независимых групп проведено при помощи метода χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность для качественных показателей, критерия Манна – Уитни – для количественных. Учитывая наличие трех групп сравнения, введена поправка Бонферрони. Силу ассоциации носительства определенных аллельных вариантов с фенотипическими проявлениями оценивали при помощи корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Спирмена. За критический уровень значимости было принято $p < 0,05$.

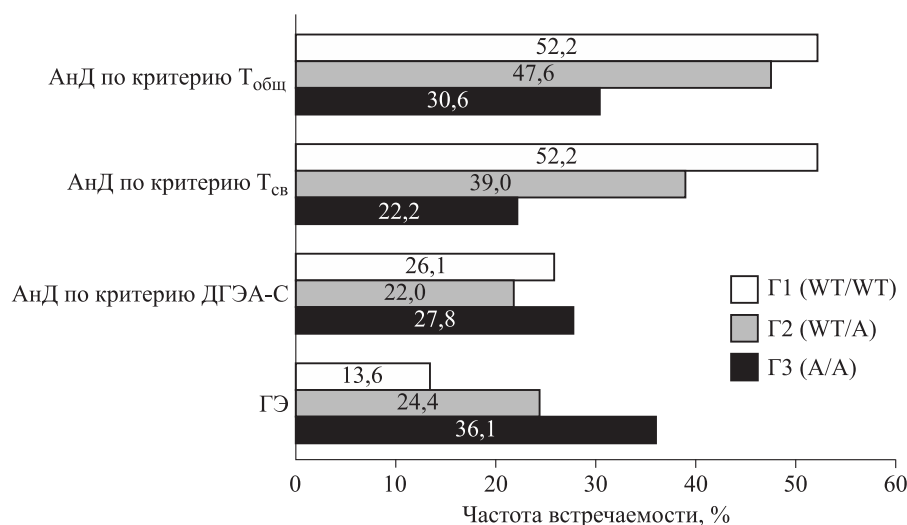
Результаты

Возраст обследованных равнялся 54,0 [44,0; 60,0] года. Доля пациентов с избыточной МТ и ожирением в общей выборке составила 48,2 и 41,0 % соответственно, Анд по критериям Т_{общ} ≤ 12,0 нмоль/л, Т_{св} < 0,243 нмоль/л и ДГЭА-С < 2,71 мкмоль/л – 42,6, 36,0 и 25,0 % соответственно, ГЭ – 26,3 %.

По возрастным и антропометрическим показателям группы пациентов не различались. В то

же время при анализе гормональных характеристик андрогенного статуса отмечено, что пациенты из Г1 имеют статистически значимо более низкий уровень как общего (по сравнению с Г3), так и свободного (по сравнению с Г2 и Г3) тестостерона (табл. 1). Группы не различались по частоте отклонений от референсных значений гормональных параметров андрогенного статуса, однако стоит отметить выраженную тенденцию к снижению частоты встречаемости Анд по критериям Т_{общ} и Т_{св}, а также к нарастанию ГЭ от Г1 к Г3 (рисунок). При этом изменений в частоте отклонений от референсных значений между группами для ДГЭА-С не прослеживалось.

При оценке ассоциации носительства полиморфизма rs9939609 гена FTO с антропометрическими и гормональными особенностями андрогенного статуса обследованных мужчин выявлена зависимость между носительством мутантного аллеля А и уровнем общего и свободного тестостерона (положительная), частотой встречаемости Анд по критериям Т_{св} (отрицательная). Достоверных корреляционных связей с другими изученными параметрами не обнаружено (табл. 2).



Гормональные особенности андрогенного статуса обследованных пациентов мужского пола в выделенных группах

Hormonal characteristics of the androgen status of the examined male patients in the selected groups

Таблица 2. Величины коэффициентов корреляции Спирмена между носительством мутантного аллеля A полиморфизма rs9939609 гена FTO и изученными параметрами андрогенного статуса

Table 2. Values of Spearman's correlation coefficients between the carriage of the mutant allele A of the FTO gene rs9939609 polymorphism and the studied parameters of androgen status

Параметр	<i>r</i>	<i>p</i>
Рост, см	– 0,020	0,819
МТ, кг	0,003	0,967
ОГ, см	0,036	0,676
ОТ, см	0,085	0,329
ОБ, см	0,032	0,715
ИМТ, кг/м ²	– 0,021	0,808
Содержание Т _{общ} , нмоль/л	0,247	0,013
Содержание СССГ, нмоль/л	0,100	0,321
Содержание Т _{св} , нмоль/л	0,296	0,003
Содержание ДГЭА-С, мкмоль/л	0,105	0,298
Содержание Е2, пг/мл	0,102	0,316
Активность ЛГ, мМЕ/мл	0,155	0,122
АнД по критерию Т _{общ}	– 0,177	0,077
АнД по критерию Т _{св}	– 0,240	0,016
АнД по критерию ДГЭА-С	0,105	0,298
ГЭ	0,021	0,836

Обсуждение

Установлено, что частота встречаемости избыточной МТ сопоставима (48,2 % против 40,4 %), а ожирения – превышает в 2 раза (41,0 % против 20,7 %) эпидемиологические показатели г. Новосибирска [11]. Данная закономерность может быть обусловлена возрастными особенностями выборки пациентов, так как известно, что у мужчин с увеличением возраста происходит накопление жировой МТ и доли лиц с ожирением [12]. АнД в зависимости от выбранного критерия был отмечен у 30–40 % обследованных пациентов, а ГЭ – примерно у 26 %, что хорошо соотносится с результатами предыдущих исследований и данными других авторов [13–15].

Быстрый рост распространения ожирения может быть обусловлен как внешними факторами (низкая физическая активность, несбалансированное питание и т.д.), так и генетическими нарушениями. Имеются сведения, что средовые факторы риска, связанные с изменением характера питания и физической активности, могут реализоваться только на фоне генетических факторов. В связи с этим большой интерес представляет идентификация генов-кандидатов ожирения. Одним из наиболее изученных молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с ожирением, является полиморфизм гена FTO (T/A, rs9939609). Показана выраженная ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с увеличением ИМТ, жировой массы, отсутствием чувства насыщения пищей и повышением (в 1,5–2 раза) риска развития ожирения [16, 17].

В нашем исследовании выявлены различия только в уровнях Т_{общ} и Т_{св}, при этом величины

данных параметров нарастали от группы 1 к группе 3, т. е. от дикого типа к мутантной гомозиготе полиморфизма rs9939609 гена *FTO* (WT/WT < WT/A < A/A, см. табл. 1). Корреляционный анализ подтвердил наличие выявленных ассоциаций (см. табл. 2). Полученные результаты позволяют предполагать потенциальную значимость носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в определении гормональных особенностей андрогенного статуса мужчин вне зависимости от ИМТ. Следует отметить, что не обнаружено ассоциаций изучаемого полиморфизма гена *FTO* с величинами антропометрических параметров, характеризующих особенности ожирения у обследованных нами мужчин.

К настоящему времени конкретного механизма влияния продукта гена *FTO* на углеводный обмен и тем более на андрогенный статус не установлено. Известно, что он кодирует N6-метиладенозиндеметилазу – фермент, катализирующий деметилирование нуклеиновых кислот. Накоплены данные о влиянии полиморфных вариантов этого гена на течение таких патологических процессов, как ожирение, нарушение толерантности к углеводам, злокачественные новообразования [18]. Одним из наиболее важных и интенсивно изучаемых полиморфизмов гена *FTO* является rs9939609. Установлено, что ген *FTO*, содержащий в своем составе нуклеотид А полиморфизма rs9939609, подвержен большей экспрессии, чем ген, в составе которого имеется нуклеотид Т. Соответственно, у носителей полиморфного аллеля А количество белка *FTO* выше, чем у носителей аллеля Т [19]. Косвенным подтверждением возможности влияния продукта гена *FTO* на андрогенный статус у мужчин могут служить данные о более тяжелом течении рака простаты у носителей фенотипа А/А [20] и об ассоциации рака простаты с повышенным уровнем андрогенов в сыворотке крови [21].

Заключение

Носительство генотипа А/А полиморфизма rs9939609 гена *FTO* ассоциировано с увеличением уровня общего и свободного тестостерона, что указывает на его протективное действие в отношении развития андрогенного дефицита у мужчин. Полученные результаты позволяют предположить, что этот эффект обусловлен эпигенетическим влиянием белкового продукта гена *FTO* на экспрессию других генов, участвующих в синтезе андрогенов в гонадах, но не в коре надпочечников, поскольку ассоциации носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с содержанием ДГЭА-С не обнаружено.

Список литературы / References

1. Balwan W.K., Kour S. Lifestyle diseases: the link between modern lifestyle and threat to public health. *Saudi J. Med. Pharm. Sci.* 2021;7(4):179–184. doi: 10.36348/sjumps.2021.v07i04.00X
2. Li F.P., Wang C.-Z., Huang J.M., Yang W.T., Lan B.Y., Ding C.Z., Huang C.L., Lao G.J., Sun K., Li L.L., Li N., Xiao H.S., Yan L. Obesity-associated secondary hypogonadism in young and middle-aged men in Guangzhou: A single-entre cross-sectional study. *Int. J. Clin. Pract.* 2020;74(8):e13513. doi: 10.1111/ijcp.13513
3. Al-Sharefi A., Quinton R. Current national and international guidelines for the management of male hypogonadism: helping clinicians to navigate variation in diagnostic criteria and treatment recommendations. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2020;35(3):526–540. doi: 10.3803/EnM.2020.760
4. Fernandez C.J., Chacko E.C., Pappachan J.M. Male obesity-related secondary hypogonadism—pathophysiology, clinical implications and management. *Eur. J. Endocrinol.* 2019;15(2):83–90. doi: 10.17925/EE.2019.15.2.83
5. Younes S., Ibrahim A., Al-Jurf R., Zayed H. Genetic polymorphisms associated with obesity in the Arab world: a systematic review. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2021;45(9):1899–1913. doi: 10.1038/s41366-021-00867-6
6. Huong P.T., Nguyen C.T.T., Nhung V.T. The association between *FTO* polymorphisms: with type 2 diabetes in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Meta Gene*. 2021; (30):100958. doi: 10.1016/j.mgene.2021.100958
7. Кучер А.Н. Ген *FTO* и болезни: значимость генетического полиморфизма, эпигенетических модификаций и средовых факторов. *Генетика*. 2020;56(9):985–1005. doi: 10.31857/S0016675820090131
8. Kucher A.N. The *FTO* gene and diseases: the role of genetic polymorphism, epigenetic modifications, and environmental factors. *Russ. J. Genet.* 2020;56(9):1025–1043. doi: 10.1134/S1022795420090136
9. Lan N., Lu Y., Zhang Y., Shuangshuang P., Xi H., Nie X., Liu J., Yuan W. *FTO*-a common genetic basis for obesity and cancer. *Front. Genet.* 2020;(11):559138. doi: 10.3389/fgene.2020.559138
10. Corona G., Goulis D.G., Huhtaniemi I., Zitzmann M., Toppa J., Forti G., Vanderschueren D., Wu F.C. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Androl.* 2020;8(5):970–987. doi: 10.1111/andr.12770
11. Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M., Sharma A.M., Biertho L., Campbell-Scherer D., Adamo K., Alberga A., Bell R., Boulé N., ... Wicklum S. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj*. 2020;192(31):E875–E891. doi: 10.1503/cmaj.191707

11. Мустафина С.В., Малютин С.К., Рымар О.Д., Щербак Л.В., Бобак М., Воевода М.И. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена по данным проспективного исследования в Сибири. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(4):24–28. doi: 10.14341/OMET2015424-28
- Mustafina S.V., Malyutina S.K., Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Bobak M., Voevoda M.I. The epidemiology of obesity and the development of disorders of glucose metabolism according to a prospective study in Siberia. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2015;12(4):24–28. [In Russian]. doi: 10.14341/OMET2015424-28
12. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.М. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(6):123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
- Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Imayeva A.E., Kontsevaya A.V., Muromtseva G.A., Kapustina A.V., Evstifeeva S.E., Drapkina O.M. Obesity in russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
13. Selyatitskaya V.G., Epanchintseva E.A., Novikova E.G., Shilina N.I., Pinkhasov B.B. Hormonal characteristics of androgen status in males of different age groups. *Adv. Gerontol.* 2020;10(3):210–214. doi: 10.1134/S2079057020030169
14. Salama N., Blgozah S. Serum estradiol levels in infertile men with non-obstructive azoospermia. *Ther. Adv. Reprod. Health.* 2020;14:2633494120928342. doi: 10.1177/2633494120928342
15. van Hemelrijck M., Sollie S., Nelson W.G., Yager J.D., Kanarek N.F., Dobs A., Platz E.A., Rohrmann S. Selenium and sex steroid hormones in a US nationally representative sample of men: A role for the link between selenium and estradiol in prostate carcinogenesis? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2019;28(3):578–583. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0520
16. Mitchell J., Church T., Rankinen T., Earnest C.P., Sui X., Blair S.N. FTO genotype and the weight loss benefits of moderate intensity exercise. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:641–643. doi: 10.1038/oby.2009.311
17. Zimmermann E., Skogstrand K., Hougaard D.M., Astrup A., Hansen T., Pedersen O., Sorensen T.I.A., Jess T. Influences of the common FTO rs9939609 variant on inflammatory markers throughout a broad range of body mass index. *PLoS One*. 2011;6(1):e15958. doi: 10.1371/journal.pone.0015958
18. Mizuno T.M. Fat mass and obesity associated (FTO) gene and hepatic glucose and lipid metabolism. *Nutrients*. 2018;10(11):1600. doi: 10.3390/nu10111600
19. Todendi P.F., Martínez J.A., Reuter C.P., Klinger E.I., Fiegenbaum M., de Moura Valim A.R. Influence of FTO (fat mass and obesity) gene and parental obesity on Brazilian children and adolescents adiposity. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020;33(8):975–982. doi: 10.1515/jpem-2019-0594
20. Salgado-Montilla J.L., Rodríguez-Cabán J.L., Sánchez-García J., Sánchez-Ortiz R., Irizarry-Ramírez M. Impact of FTO SNPs rs9930506 and rs9939609 in prostate cancer severity in a cohort of Puerto Rican men. *Arch. Cancer Res.* 2017;5(3):148. doi:10.21767/2254-6081.1000148
21. Formaggio N., Rubin M.A., Theurillat J.P. Loss and revival of androgen receptor signaling in advanced prostate cancer. *Oncogene*. 2021;40(7):1205–1216. doi: 10.1038/s41388-020-01598-0

Сведения об авторах:

Светлана Валерьевна Янковская, ORCID: 0000-0001-8486-3185, e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com
Кирилл Игоревич Мосалев, ORCID: 0000-0001-8968-3968, e-mail: mosalevki@mail.ru
Игорь Днядорович Иванов, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4942-1987, e-mail: diadoryh@mail.ru
Борис Борисович Пинхасов, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin@centercem.ru
Вера Георгиевна Селятицкая, д.б.н., проф., ORCID 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Yankovskaya, ORCID: 0000-0001-8486-3185, e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com
Kirill I. Mosalev, ORCID: 0000-0001-8968-3968, e-mail: mosalevki@mail.ru
Igor D. Ivanov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4942-1987, e-mail: diadoryh@mail.ru
Boris B. Pinkhasov, doctor of medical sciences, ORCID 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin@centercem.ru
Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Поступила в редакцию 10.12.2021
 После доработки 18.01.2022
 Принята к публикации 30.01.2022

Received 10.12.2021
 Revision received 18.01.2022
 Accepted 30.01.2022

Годовая динамика параметров физического развития юношей и девушек 18 и 19 лет

Е.В. Кругликова, Е.А. Чанчаева, Е.С. Сулимова

Горно-Алтайский государственный университет
649000, г. Горно-Алтайск, ул. Ленкина, 1

Резюме

Вопросы о сроках стабилизации длиннотных параметров тела, а также об изменчивости композиционного состава тела в юношеском возрасте сохраняют свою актуальность и научную новизну. Результаты данных исследований необходимы для систематического анализа секулярного тренда физического развития молодого поколения. **Материал и методы.** Применяли лонгитудинальное исследование физического развития (длина, масса тела, мышечный и жировой компонент) юношей и девушек 18 и 19 лет, обучающихся на 1–2 курсах вуза и проживающих в общежитии. **Результаты и их обсуждение.** У юношей и девушек 18–19 лет за 1 год длина тела увеличивается в среднем на 1,5 и 0,9 см соответственно, масса тела – на 1,3 и 1,2 кг соответственно. У 22,6 % юношей и 54,8 % девушек длина тела не изменяется. Годовые изменения жирового компонента не значимы, тогда как мышечный компонент достоверно прирастает на 3 % у юношей и на 0,8 % у девушек. Лимитирующими реализацию генотипического (длина тела) и фенотипического (мышечный компонент) признаков факторами у студентов первого курса, проживающих в общежитии, могут являться дефицит ночного сна, гиподинамия и неполноценное питание. **Заключение.** Годовая изменчивость показателей физического развития студентов 18–19 лет указывает на продолжающиеся процессы роста и развития, которые более выражены у юношей, у девушек отмечается тенденция к стабилизации длины тела. Вариативность параметров физического развития в юношеском возрасте обусловлена половыми различиями, генетическими и эпигенетическими факторами. Знания о сенситивности организма студентов первого курса, осваивающих требования для обучения в вузе и самостоятельного проживания в общежитии, необходимы для организации работы по педагогическому сопровождению в период адаптации первокурсников.

Ключевые слова: юношеский период, динамика физического развития, стабилизация роста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Кругликова Е.В., ekaterinavasiljevna@yandex.ru

Для цитирования: Кругликова Е.В., Чанчаева Е.А., Сулимова Е.С. Годовая динамика параметров физического развития юношей и девушек 18 и 19 лет. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(2):25–32. doi: 10.18699/SSMJ20220204

Annual dynamics of parameters of physical development of boys and girls aged 18 and 19

E.V. Kruglikova, E.A. Chanchaeva, E.S. Sulimova

Gorno-Altai State University
649000, Gorno-Altai, Lenkin str., 1

Abstract

The questions concerning the terms of juvenile age body measurement as well as body composition variability remain relevance and academic novelty. Such studies results data are essential for systematic analysis on secular trend of young

generation development. **Material and methods.** Longitudinal study of physical development (length, body weight, muscle and fat component) of boys and girls aged 18 and 19, studying at 1–2 courses of university and living in a dormitory has been applied. **Results and discussion.** In boys and girls aged 18–19, body length and body weight have increased for 1 year on average by 1.5 and 0.9 cm and by 1.3 and 1.2 kg, respectively. In 22.6 % of boys and 54.8 % of girls body length does not change. The annual changes in the fat component are not reliable, whereas the muscle component increases significantly by 3 % in boys and by 0.8 % in girls. Students living in a dormitory often experience a lack of night sleep, they do not have enough physical activity, consume not enough calories, valuable proteins and fats. Because of this, physical development may deteriorate. **Conclusions.** The annual variability of the indicators of physical development of students aged 18–19 years indicates the ongoing processes of growth and development, which are more pronounced in boys, in girls there is a tendency to stabilize the length of the body. Knowledge about the sensitivity of the body of first-year students mastering the requirements for studying at a university and independent living in a dormitory is necessary for the organization of work on pedagogical support during the adaptation of first-year students.

Key words: early adulthood, dynamics of physical development, stabilization of growth.

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

Correspondence author: Kruglikova E.V., e-mail: ekaterinavasiljevna@yandex.ru

Citation: Kruglikova E.V., Chanchaeva E.A., Sulimova E.S. Annual dynamics of parameters of physical development of boys and girls aged 18 and 19. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):25–32. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220204

Введение

Согласно закономерностям процессов роста и развития после интенсивного увеличения продольных параметров тела в организме преимущественно протекают качественные изменения, а скорость роста снижается [1]. Так, за этапом бурного роста в подростковом возрасте следует юношеский период, когда организм достигает дефинитивного уровня по многим параметрам [2, 3]. Вопрос о сроках завершения роста в зависимости от условий среды для возрастной физиологии сохраняет свою актуальность и новизну.

Систематический анализ данных литературы по показателям параметров тела поколений XIX–XXI вв. позволяет рассмотреть зависимость процессов роста от социально-экономических условий, образа жизни, сроков полового созревания, характера питания [1, 4]. В секулярных изменениях отчетливо проявляется акселерация роста и развития: поколение конца XX и первого десятилетия XXI в. раньше завершает этап полового созревания, так же как и процессы роста, – к 18 годам у юношей и к 17 у девушек [5], что отличается от показателей прошлого поколения. По данным авторов [6], у детей XX–XXI вв. закрытие эпифизарных зон роста костей происходит раньше, чем у их сверстников XIX и начала XX в., поэтому у юношей и девушек прошлых поколений процессы роста продолжались до 21–23 лет.

В возрасте 18–19 лет юноши и девушки проходят обучение на постшкольном уровне, при проживании в общежитиях студенты самостоятельно организуют режим сна, бодрствования и

питания. Многочисленные исследования доказывают значимость продолжительности и качества сна, физических нагрузок и полноценного питания для реализации генотипического признака длиннотных размеров тела [7]. Известно, что в критические периоды онтогенеза организм подвержен воздействию неблагоприятных факторов [8]. Сенситивность организма студентов первого курса, адаптирующихся к самостоятельному проживанию в условиях общежития и образовательному процессу вуза, может проявляться в изменении параметров физического развития.

Результаты лонгитудинальных исследований ростовых процессов у детей в критические периоды онтогенеза достаточно полно освещены в литературе [9, 10], тогда как у современного поколения юношеского возраста, значительно отличающегося по образу жизни от предыдущих поколений, эти вопросы требуют изучения для определения сроков стабилизации длиннотных параметров тела, а также изменчивости композиционных показателей. Результаты данного и подобных исследований послужат базой для систематического анализа секулярного тренда физического развития поколения юношеского возраста.

Цель исследования – выявить изменчивость длины, массы и композиционных параметров тела (жировой, мышечный компонент) в динамике у студентов 1–2 курсов 18–19 лет Горно-Алтайского государственного университета, проживающих в общежитии.

Материал и методы

Исследование проведено в 2020–2021 гг. в Республике Алтай, г. Горно-Алтайск, на базе студенческих общежитий Горно-Алтайского государственного университета. Для формирования выборок разработаны критерии включения и исключения, определены группы сравнения, тип исследования, этапы и условия проведения измерений, виды метаанализа данных.

Набор первого курса в Горно-Алтайском государственном университете в 2020 г. составил 383 студента, из которых 122 проживали в общежитии. Для формирования выборки применяли следующие критерии включения: на момент обследования возраст 18 лет (от 17 лет 6 месяцев до 18 лет 5 месяцев 29 дней), отсутствие хронических заболеваний и болезни в острой форме, добровольное письменное согласие на участие в исследовании. К критериям исключения относили возраст помимо 18 лет, состояние болезни в острой форме, наличие хронических заболеваний, отказ от участия в эксперименте, проживание вне общежития. Из 122 студентов, проживающих в общежитии, на долю исключенных из обследования пришлось 23 с хроническими заболеваниями (18,8 %), 18 отказавшихся от участия в исследовании (14,7 %), 13 в возрасте старше или младше 18 лет (10,6 %), 6 в состоянии болезни в острой форме (4,9 %). В результате доля студентов, охваченных обследованием, составила 50,8 % (62 студента, в том числе по 31 девушке и юноше). Национальный состав обследованных представлен следующими группами: у девушек – 58 % русских, 25,8 % алтайцев, 6,5 % казахов, 3,2 % киргизов, 6,5 % метисов; у юношей – 41,9 % русских, 38,7 % алтайцев, 9,7 % казахов, 3,2 % киргизов, по 3,2 % таджиков и метисов.

Применяли лонгитудинальное исследование. С промежутком в один год (в 2020 и 2021 гг.) в осенне-зимний период в первой половине дня натошак производили измерения длины, массы тела, жирового и мышечного компонентов. Состав зависимых выборок 2020 и 2021 гг. юношей и девушек сохранялся количественно и по индивидуальному набору. Длину тела с точностью до 0,5 см, массу тела с точностью до 100 г измеряли по стандартной методике В.В. Бунака. Композицию тела оценивали биоимпедансным методом с помощью монитора Tanita BC-545N (Tanita, Япония) в режиме частоты переменного тока 50 кГц и силы тока 500 мА при ручном наложении электродов и расположении ступней стоящего обследуемого на ширине плеч. Оцениваемые показатели сравнивали между возрастными группами (18 и 19 лет) с учетом полового признака.

Анализ распределения данных проводили с помощью гистограмм, применяя тест Шапиро – Уилка. В зависимости от характера распределения использовали соответствующие методы оценки достоверности различий: при $p > 0,5$ – t-критерий Стьюдента для зависимых переменных; при $p < 0,5$ – тест Вилкоксона.

От всех обследованных получено письменное информированное добровольное согласие на участие в эксперименте. В работе использован нетравматичный неинвазивный метод, не требующий одобрения этического комитета.

Результаты

При анализе распределения исследуемых показателей установлено, что нормально распределены были следующие величины: длина тела – у юношей 18 лет ($W = 0,96$; $p = 0,44$) и 19 лет ($W = 0,96$; $p = 0,47$); мышечный компонент – у юношей 18 ($W = 0,96$; $p = 0,25$) и 19 ($W = 0,94$; $p = 0,13$) лет; жировой компонент – у девушек 18 ($W = 0,97$; $p = 0,49$) и 19 ($W = 0,97$; $p = 0,51$) лет; мышечный компонент – у девушек 18 ($W = 0,94$; $p = 0,13$) и 19 ($W = 0,95$; $p = 0,19$) лет. Соответственно, для оценки возрастных изменений по данным признакам в группах юношей и девушек применяли t-тест Стьюдента для зависимых переменных. В остальных случаях использовали тест Вилкоксона.

На 2-м курсе по сравнению с 1-м длина тела увеличивалась у большей части юношей (в 77,4 % случаев – более чем на 1 см), в среднем прирост длины тела составил 1,5 см, различие статистически значимо (таблица). Длина тела девушек также достоверно возрастала: по среднему значению – на 0,9 см, по медиане – на 1,1 см. Положительная динамика по данному показателю выявлена у 45,2 % девушек. При сравнении годового прироста длины тела в зависимости от национальности достоверных различий не выявлено. Масса тела юношей и девушек за год увеличивается в среднем на 1,3 и 1,2 кг соответственно (см. таблицу). Положительная динамика выявлена у 74,2 % юношей и 64,5 % девушек, снижение массы тела отмечалось у 22,6 % юношей и 32,3 % девушек. Изменения массы тела за один год в группах студентов разных национальностей не были значимыми.

У большей части студентов отмечалось уменьшение жирового компонента (54,8 % юношей, 64,5 % девушек), тогда как прирост выявлен примерно у третьей части. В целом годовые изменения данного признака не подтверждаются достоверными различиями, тогда как значения мышечного компонента достоверно увеличива-

Годовые изменения параметров тела студентов 18 и 19 лет 1–2 курсов

Yearly changes of physical development of first year and second year students aged 18–19

Пол	Курс	Среднее	Медиана	Min-Max	Q ₁	Q ₃	<i>p</i>
Длина тела, см							
юноши	1	175,4	175,0	164,5–186,0	171,0	181,5	0,000
	2	176,9	176,9	165,5–186,0	173,4	182,5	
девушки	1	161,2	160,9	149,5–177,0	157,0	163,5	0,000
	2	162,1	162,0	152,0–178,0	158,0	164,0	
Масса тела, кг							
юноши	1	68,5	67,2	149,5–177,0	59,9	75,1	0,0014
	2	69,8	67,8	152,0–178,0	63,2	76,0	
девушки	1	60,1	57,4	149,5–177,0	52,2	63,7	0,0045
	2	61,3	59,7	152,0–178,0	54,0	67,7	
Жировой компонент, %							
юноши	1	14,9	14,2	51,9–94,8	12,6	16,6	0,59
	2	14,9	13,2	56,0–94,7	11,1	17,0	
девушки	1	28,4	28,4	46,1–89,8	23,7	33,0	0,2
	2	27,9	27,4	45,9–89,0	23,5	31,9	
Мышечный компонент, %							
юноши	1	54,5	54,4	33,2–66,8	49,2	61,4	0,000
	2	57,5	57,5	34,2–70,5	54,2	63,5	
девушки	1	40,4	40,4	36,4–47,9	38,0	42,5	0,000
	2	41,2	41,3	37,0–48,0	38,5	43,4	

лись – у юношей на 3 у. е., у девушек на 0,8 у. е. (см. таблицу). Следовательно, масса тела студентов в течение года прирастает за счет преимущественного увеличения мышечной массы. Прирост мышечного компонента выявлен у 90,3 % юношей и 93,5 % девушек. Годовые изменения компонентного состава тела в зависимости от пола и национальности не отличались.

Таким образом, в возрасте 18–19 лет продолжают процессы роста, которые сопровождаются увеличением массы тела и мышечного компонента, годовой прирост данных значений у юношей больше, чем у девушек, и сравнительно однородный в группах студентов разных национальностей.

Обсуждение

В онтогенезе выделяют три возрастных этапа, когда наблюдается максимальный годовой прирост длины тела: первый год жизни, возраст 6–8 лет и пубертатный период [11, 12]. Возрастные промежутки между этими периодами отличаются менее интенсивными количественными изменениями, в это время наблюдается развитие регуляторных механизмов, координационных и когнитивных функций [1, 3, 13, 14]. По данным литературы, в юношеском возрасте совершенствуется координация движений, увеличивается мышечная сила и скорость двигательных реакций

[14, 15]. Учитывая процессы акселерации у современных подростков, многие авторы указывают на более ранние сроки завершения ростовых процессов (17 лет у девушек и несколько позднее у юношей) [1, 16]. В литературе недостаточно данных о показателях годового прироста длины тела в юношеском возрасте, половых различиях указанного признака, а также о сроках завершения увеличения продольных параметров тела.

В результате проведенного исследования установлено, что в возрасте 18–19 лет продолжают ростовые процессы, при этом у юношей более интенсивно (1,5 см), чем у девушек (0,9 см). У девушек отмечается тенденция стабилизации длиннотных показателей, у более чем половины из них (54,8 %) эти значения статичны. Масса тела – пластичный показатель, может снижаться или нарастать за счет как жирового, так и мышечного компонента [17]. По данным нашего исследования, у студентов, проживающих в общежитии, масса тела за год достоверно увеличивается за счет мышечного компонента. Доля студентов, у которых показатель мышечного компонента снижался или оставался неизменным, составила 8,1 %.

Преобладание анаболических процессов в юношеском возрасте за счет гуморальных механизмов регуляции объясняет естественный прирост мышечной массы, который в юношеском возрасте может наблюдаться и без специальных

физических нагрузок в условиях необходимого минимума суточной двигательной активности [18]. В условиях гиподинамии может происходить незначительный прирост мышечной массы или даже мышечная гипотрофия [19]. В данном исследовании выявлено, что у большинства студентов значения мышечного компонента повышались, годовое увеличение составило 3 у.е. у юношей и 0,8 у.е. у девушек.

По результатам ранее проведенных исследований [20–22], многие студенты на основании оценки своей суточной двигательной активности относили себя к первой категории населения (низкая двигательная активность). В работе [23] показано, что обследованные нами студенты, проживающие в общежитии, в целом недостаточно восполняют суточные энерготраты, в частности – за счет относительно низкого потребления животных белков. Вероятно, из-за недостатка энерготрат снижаются потребности в калориях, из-за чего проявляется дефицит потребления полноценных белков и жиров.

Другим фактором, лимитирующим реализацию генотипического признака – длину тела и фенотипического признака – мышечную массу, является дефицит ночного сна. Известно, что концентрация естественного регулятора роста (соматотропного гормона) достигает пика в стадии глубокого сна [24–27]. Дефицит ночного сна у студентов объясняет необходимость компенсировать его за счет дневного, что в итоге приводит к снижению их двигательной активности.

Пятидесятипроцентный охват обследованным студентами, проживающих в общежитии, позволил выявить различия изменений параметров тела в зависимости от пола и возраста. Однако недостаточное количество наблюдений в группах студентов разных национальностей ограничило возможность сравнения годового изменения оцениваемых признаков.

По всей видимости, вариативность параметров физического развития юношей и девушек 18 и 19 лет обусловлена как генетическими, так и эпигенетическими факторами, а также половыми различиями. Изменчивость признаков обследованных нами студентов указывает на продолжающиеся процессы роста и развития, которые более выражены у юношей, у девушек отмечается тенденция к стабилизации длины тела.

Заключение

В результате проведенного лонгитудинального исследования установлено, что у студентов 18–19 лет, проживающих в общежитии, мужского и женского пола длина тела увеличивается в

среднем соответственно на 1,5 и 0,9 см, масса тела – на 1,3 и 1,2 кг. У 54,8 % девушек длина тела не изменяется. Вариативность параметров физического развития в юношеском возрасте обусловлена половыми различиями, генетическими и эпигенетическими факторами. Знания о сенситивности организма студентов первого курса, осваивающих требования для обучения в вузе и самостоятельного проживания в общежитии, необходимы для организации работы по педагогическому сопровождению в период адаптации первокурсников.

Список литературы

1. Федотова Т.К., Горбачева А.К. Секулярная динамика показателей длины и массы тела детей России от рождения до 17 лет. *Археол., этногр. и антропол. Евразии*. 2019;47(3):145–157. doi: 10.17746/1563-0102.2019.47.3.145-157
2. Негашева М.А. Модель взаимосвязей различных систем признаков с адаптационными возможностями организма в юношеском периоде онтогенеза. *Физиол. человека*. 2018;44(4):41–49. doi: 10.1134/S0131164618040112
3. Михайлова С.В. Физиологические особенности физического развития юношей и девушек на возрастном этапе 17–22 года. *Физ. воспитание и спорт. тренировка*. 2018;(4):68–77.
4. Богомолова Е.С., Киселева А.С., Ковальчук С.Н. Методические подходы к оценке физического развития детей и подростков для установления вектора секулярного тренда на современном этапе. *Медицина*. 2018;6(4):69–90. doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-4-69-90
5. Сафонов Е.В. Возрастная динамика тотальных размеров тела лиц конца XX – начала XXI века различных соматических типов и вариантов биологического развития. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2019;18(2):19–43.
6. Boeyer E.M., Sherwood J.R., Deroche B.C., Duren L.D. Early maturity as the new normal: a century-long study of bone age. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2018;476(11):2112–2122. doi: 10.1097/CORR.0000000000000446
7. Хафизова А.А., Негашева М.А. Секулярные изменения дефинитивной длины тела мужчин и женщин разных регионов России (конец XIX – начало XXI в.). *Вестн. МГУ. Сер. 23*. 2020;(2):55–73. doi: 10.32521/2074-8132.2020.2.055-073
8. Кошко Н.Н., Блинова Н.Г. Влияние факторов внешней среды в период раннего онтогенеза на особенности морфофункционального и психофизиологического развития детей до подросткового возраста. *Нов. исслед.* 2019;(2):46–60.
9. Zhang X., Tilling K., Martin R.M., Oken E., Naimi A.I., Aris I.M., Yang S., Kramer M.S. Analysis of

'sensitive' periods of fetal and child growth. *Int. J. Epidemiol.* 2019;48(1):116–123. doi: 10.1093/ije/dyy045

10. Sanefuji M., Sonoda Y., Ito Y., Ogawa M., Toccan V., Inoue H., Ochiai M., Shimono M., Suga R., Senju A., Honjo S., Kusuhara K., Ohga S.; Japan Environment and Children's Study Group. Physical growth and neurodevelopment during the first year of life: a cohort study of the Japan Environment and Children's Study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):360. doi: 10.1186/s12887-021-02815-9

11. Яковлева Э.Б., Демишева С.Г. Особенности гормонального фона у девочек подростков с нарушением менструальной функции на фоне ростового «скачка». *Вестн. неотлож. восстанов. мед.* 2017;2(2-3):339–343.

12. Хисамутдинова А.Р., Карелина Р.К. Остеогенез костей предплечья и кисти как надежный критерий определения биологического возраста. *Рос. биомед. исслед.* 2017;2(4):42–47.

13. Apibantaweesakul S., Omura S., Qi W., Shiotani H., Evangelidis P.E., Sado N., Tanaka F., Kawakami Y. Characteristics of inhomogeneous lower extremity growth and development in early childhood: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):552. doi: 10.1186/s12887-021-02998-1

14. Милушкина О.Ю., Скоблина Н.А., Прусов П.К., Бокарева Н.А., Татаринчик А.А., Козырева Ф.У., Моисеев А.Б. Зависимость мышечной силы от темпов биологического созревания и основных показателей физического развития у мальчиков-подростков. *Вестн. РГМУ.* 2017;(6):29–35. doi: 10.24075/vrgmu.2017-06-05

15. Pereira S., Bustamante A., Santos C., Hedeker D., Tani G., Garganta R., Vasconcelos O., Baxter-Jones A., Katzmarzyk P.T., Maia J. Biological and environmental influences on motor coordination in Peruvian children and adolescents. *Sci. Rep.* 2021;11(1):15444. doi: 10.1038/s41598-021-95075-7

16. Мельник В.А. Секулярный тренд соматометрических показателей городских школьников за период с 1925 по 2010–2012 гг. *Здоровье населения и среда обитания.* 2018;(6):21–26. doi: 10.35627/2219-5238/2018-303-6-21-26

17. Brener A., Waksman Y., Rosenfeld T., Levy S., Peleg I., Raviv A., Interator H., Lebenthal Y. The heritability of body composition. *BMC Pediatr.* 2021; 25. doi: 10.1186/s12887-021-02695-z

18. Gillen Z.M., Housh T.J., Schmidt R.J., Herda T.J., de Ayala R.J., Shoemaker M.E., Cramer J.T. Comparisons of muscle strength, size, and voluntary activation in pre- and post-pubescent males and females. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2021;121(9):2487–2497. doi: 10.1007/s00421-021-04717-1

19. Sartori R., Romanello V., Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nat. Commun.* 2021;12:330. doi: 10.1038/s41467-020-20123-

20. Семеновых Л.Н., Шашина Е.А., Макарова В.В., Козеева Е.Е. Изучение двигательной активности как элемента здорового образа жизни среди студентов медицинского вуза. *Бюл. Нац. НИИ обществ. здоровья.* 2017;(1):241–243.

21. Кузнецова Е.В. Отношение студентов Кировского государственного медицинского университета к здоровому образу жизни. *Медицинское образование сегодня.* 2021;2(14):37–43.

22. Mandic D., Bjegovic-Mikanovic V., Vukovic D., Djikanovic B., Stamenkovic Z., Lalic N.M. Successful promotion of physical activity among students of medicine through motivational interview and Web-based intervention. *PeerJ.* 2020;8:e9495. doi: 10.7717/peerj.9495

23. Чанчаева Е.А., Кругликова Е.В., Сидоров С.С., Герасев А.Д., Айзман Р.И. Анализ рациона питания, биохимических показателей плазмы крови и композиции тела студентов первого курса в условиях адаптации к новой образовательной среде. *Science for Education Today.* 2021;11(1):174–188. doi: 10.15293/2658-6762.2101.10

24. Сас Е.И. Применение L-орнитина-L-аспартата у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Мед. алфавит.* 2018;1(7):17–21.

25. Стрыгин К.Н. Нарушения сна при остром и хроническом стрессе: протективная роль снотворных препаратов. *Эффектив. фармакотерапия.* 2014;(22):16–21.

26. Morselli L.L., Nedeltcheva A., Leproult R., Spiegel K., Martino E., Legros J.J., Weiss E.R., Mockel J., Cauter E.V., Copinschi G. Impact of GH replacement therapy on sleep in adult patients with GH deficiency of pituitary origin. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;168(5):763–770. doi: 10.1530/EJE-12-1037

27. Wasinski F., Frazão R., Donato J.Jr. Effects of growth hormone in the central nervous system. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2020;63(6):549–556. doi: 10.20945/2359-3997000000184

References

1. Fedotova T.K., Gorbacheva A.K. Secular dynamics of height and weight of russian children aged 0 to 17 years. *Arkheologiya, etnografiya i antropologiya Evrazii = Archaeology, Ethnology and Anthropology of Eurasia.* 2019;47(3):145–157. [In Russian]. doi: 10.17746/1563-0102.2019.47.3.145-157

2. Negasheva M.A. A model of relationships between different systems of characters and the adaptation potential of the body in early adulthood. *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology (Hum. Physiol.).* 2018;44(4):41–49. [In Russian]. doi: 10.1134/S0131164618040112

3. Mikhailova S.V. Physiological peculiarities of physical development young and girls at the age of 17–22. *Fizicheskoe vospitanie i sportivnaya trenirovka*

= *Physical Education and Sports Training*. 2018;(4):68–77. [In Russian].

4. Bogomolova E.S., Kiseleva A.S., Kovalchuk S.N. Methodical approaches for the estimation of children physical development for determination of modern secular trend. *Meditsina = Medicine*. 2018;6(4):69–90. [In Russian]. doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-4-69-90

5. Safonenkova E.V. Age dynamics of total body size of persons of the end of XX – beginning of XXI century of different somatic types and variants of biological development. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(2):19–43. [In Russian].

6. Boeyer E.M., Sherwood J.R., Deroche B.C., Duren L.D. Early maturity as the new normal: a century-long study of bone age. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2018;476(11):2112–2122. doi: 10.1097/CORR.0000000000000446

7. Khafizova A.A., Negasheva M.A. Secular changes in adult human height of men and women in different regions of Russia since the end of the 19th to the beginning of the 21st century. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya XXIII: Antropologiya = The Moscow University Bulletin. Series XXIII: Anthropology*. 2020;(2):55–73. [In Russian]. doi: 10.32521/2074-8132.2020.2.055-073

8. Koshko N.N., Blinova N.G. Environmental factors influence in the early ontogenesis on the formation of morpho-functional and psychophysiological characteristics of children. *Novye issledovaniya = New Research*. 2019;(2):46–60. [In Russian].

9. Zhang X., Tilling K., Martin R.M., Oken E., Naimi A.I., Aris I.M., Yang S., Kramer M.S. Analysis of 'sensitive' periods of fetal and child growth. *Int. J. Epidemiol.* 2019;48(1):116–123. doi: 10.1093/ije/dyy045

10. Sanefuji M., Sonoda Y., Ito Y., Ogawa M., To-can V., Inoue H., Ochiai M., Shimono M., Suga R., Senju A., Honjo S., Kusuhara K., Ohga S.; Japan Environment and Children's Study Group. Physical growth and neurodevelopment during the first year of life: a cohort study of the Japan Environment and Children's Study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):360. doi: 10.1186/s12887-021-02815-9

11. Yakovleva E.B., Demicheva S.G. Features of the hormonal background of adolescent girls with menstrual function on the background of growth, the «jump». *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny = Bulletin of Emergency and Restorative Medicine*. 2017;2(2–3):339–343. [In Russian].

12. Hisamutdinova A.R., Karelina N.R. Osteogenesis of forearm and hand – a valid criterion for determining biological ag. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya = Russian Biomedical Research*. 2017;2(4):42–47. [In Russian].

13. Apibantaweesakul S., Omura S., Qi W., Shio-tani H., Evangelidis P.E., Sado N., Tanaka F., Kawakami Y. Characteristics of inhomogeneous lower ex-

tremity growth and development in early childhood: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):552. doi: 10.1186/s12887-021-02998-1

14. Milushkina O.Yu., Skoblina N.A., Prusov P.K., Bokareva N.A., Tatarinchik A.A., Kozyreva F.U., Moiseev A.B. Dependence of muscle strength on biological maturation rates and key variables of physical development in teenage boys. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University*. 2017;(6):29–35. [In Russian]. doi: 10.24075/vrgmu.2017-06-05

15. Pereira S., Bustamante A., Santos C., Hederker D., Tani G., Garganta R., Vasconcelos O., Baxter-Jones A., Katzmarzyk P.T., Maia J. Biological and environmental influences on motor coordination in Peruvian children and adolescents. *Sci. Rep.* 2021;11(1):15444. doi: 10.1038/s41598-021-95075-7

16. Melnik V. The secular trend of the somatometric parameters of city school children from 1925 to 2010–2012. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment*. 2018;(6):21–26. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2018-303-6-21-26

17. Brenner A., Waksman Y., Rosenfeld T., Levy S., Peleg I., Raviv A., Interator H., Lebenthal Y. The heritability of body composition. *BMC Pediatr.* 2021; 225. doi: 10.1186/s12887-021-02695-z

18. Gillen Z.M., Housh T.J., Schmidt R.J., Herda T.J., de Ayala R.J., Shoemaker M.E., Cramer J.T. Comparisons of muscle strength, size, and voluntary activation in pre- and post-pubescent males and females. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2021;121(9):2487–2497. doi: 10.1007/s00421-021-04717-1

19. Sartori R., Romanello V., Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nat. Commun.* 2021;12:330. doi: 10.1038/s41467-020-20123-1

20. Semenovych L.N., Shashina E.A., Makarova V.V., Kozeeva E.E. Study of locomotor activity among medical students as an element of healthy lifestyle. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni Nikolaya Aleksandrovich Semashko = Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2017;(1):241–243. [In Russian].

21. Kuznetsova E.V. Study on students' attitude to healthy lifestyle at Kirov State Medical University. *Meditsinskoye obrazovaniye segodnya = Medical Education Today*. 2021;2(14): 37–43. [In Russian].

22. Mandic D., Bjegovic-Mikanovic V., Vukovic D., Djikanovic B., Stamenkovic Z., Lalic N.M. Successful promotion of physical activity among students of medicine through motivational interview and Web-based intervention. *PeerJ.* 2020;8:e9495. doi: 10.7717/peerj.9495

23. Chanchaeva E.A., Kругликова Е.В., Сидоров С.С., Герасев А.Д., Аизман Р.И. Diet analysis, blood plasma biochemical indicators and body compositions of first year students in the context of adaptation to the new educational environment. *Science for Edu-*

cation Today. 2021;11(1):174–188. [In Russian]. doi: 10.15293/2658-6762.2101.10

24. Sas E.I. Use of L-ornithine-L-aspartate in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Meditinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2018;1(7):17–21. [In Russian].

25. Strygin K.N. Sleep disorders upon acute and chronic stress: a protective role of hypnotics. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2014;(22):16–21. [In Russian].

26. Morselli L.L., Nedeltcheva A., Leproult R., Spiegel K., Martino E., Legros J.J., Weiss E.R., Mockel J., Cauter E.V., Copinschi G. Impact of GH replacement therapy on sleep in adult patients with GH deficiency of pituitary origin. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;168(5):763–770. doi: 10.1530/EJE-12-1037

27. Wasinski F., Frazão R., Donato J.Jr. Effects of growth hormone in the central nervous system. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2020;63(6):549–556. doi: 10.20945/2359-3997000000184

Сведения об авторах:

Екатерина Васильевна Кругликова, ORCID: 0000-0002-6355-5850, e-mail: ekaterinavasiljevna@yandex.ru

Елена Анатольевна Чанчаева, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-5281-1145, e-mail: chan.73@mail.ru

Елена Сергеевна Сулимова, ORCID: 0000-0002-6731-373787, e-mail: sulimovaelenka77@gmail.com

Information about the authors:

Ekaterina V. Kruglikova, ORCID: 0000-0002-6355-5850, e-mail: ekaterinavasiljevna@yandex.ru

Elena A. Chanchaeva, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5281-1145,
e-mail: chan.73@mail.ru

Elena S. Sulimova, ORCID: 0000-0002-6731-3787, e-mail: sulimovaelenka77@gmail.com

Поступила в редакцию 21.02.2022

После доработки 25.02.2022

Принята к публикации 11.03.2022

Received 21.02.2022

Revision received 25.02.2022

Accepted 11.03.2022

Оригинальное исследование / Research article

Морфометрическая характеристика наружного диаметра воронки маточных труб в разные периоды жизни рожавших женщин

И.А. Баландина, С.В. Снигирева

*Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России
414099, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26*

Резюме

Отсутствие в научной литературе точной информации, освещающей параметры воронки маточной трубы в периоде от юношеского до старческого возраста, послужило поводом к выполнению данной работы. Целью исследования явилось проведение сравнительного анализа параметров наружного диаметра воронки маточных труб у рожавших женщин в периоде от юношеского до старческого возраста на аутопсийном материале. **Материал и методы.** Работа базируется на анализе результатов морфометрического исследования обеих маточных труб 126 умерших рожавших женщин в возрасте 16–88 лет, которые были разделены на пять групп (I группа – 24 рожавшие женщины юношеского возраста, II группа – 26 женщин первого периода зрелого возраста, III группа – 23 женщины второго периода зрелого возраста, IV группа – 28 женщин пожилого возраста, V группа – 25 женщин старческого возраста). **Результаты.** По величине наружного диаметра воронки маточных труб женщины исследуемых возрастных групп не имеют статистически достоверных различий, просматривается тенденция к увеличению показателя с возрастом. Сравнительный анализ значений наружного диаметра воронок правой и левой маточных труб показал статистически достоверное преобладание параметров воронки правой маточной трубы в юношеском и старческом возрасте. В первом и втором периодах зрелого возраста, а также в пожилом возрасте статистически значимой разницы показателей наружного диаметра воронки не выявлено, отмечается тенденция к преобладанию диаметра воронки правой маточной трубы в сравнении с левой. **Заключение.** Величина наружного диаметра воронки маточных труб в периоде от юношеского до старческого возраста послужит в качестве эталонного значения возрастной морфологической нормы у рожавших женщин, дополняя имеющиеся на сегодня научные данные об особенностях строения маточных труб. Эти результаты могут быть применимы в перспективных фундаментальных и клинических исследованиях.

Ключевые слова: воронка маточной трубы, наружный диаметр, морфометрия, возрастные особенности, рожавшая женщина.

Конфликт интересов: Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Баландина И.А., e-mail: balandina_ia@mail.ru

Для цитирования: Баландина И.А., Снигирева С.В. Морфометрическая характеристика наружного диаметра воронки маточных труб в разные периоды жизни рожавших женщин. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(2):33–38. doi: 10.18699/SSMJ20220205

Morphometric characteristics of the external diameter of fallopian tube funnel at different periods of life in parous women

I.A. Balandina, S.V. Snigireva

*Perm State Medical University n.a. Academician E.A. Wagner of Minzdrav of Russia
414099, Perm, Petropavlovskaya str., 26*

Abstract

The lack of accurate information in the scientific literature highlighting the parameters of the fallopian tube funnel in the period from adolescence to old age was the reason for performing this work. The aim of the study was to conduct a comparative analysis of the parameters of the external diameter of the fallopian tube funnel in women who gave birth in the period from adolescence to old age using autopsy specimens. **Material and methods.** The work was based on the results of a morphometric study of both fallopian tubes in 126 women aged 16 to 88 years who had given birth and were divided into five groups (Group I comprised 24 women in their early teens, Group II comprised 26 women in their first adulthood, Group III comprised 23 women in their second adulthood, Group IV comprised 28 elderly women, Group V comprised 25 senile women). **Results.** The parameters of the external diameter of the fallopian tubes of women in the period from adolescence to old age have no statistically reliable differences; there is a tendency for the values to increase with age. Comparative analysis of values of the external diameter of the right and left fallopian tubes funnels showed statistically reliable predominance of the right fallopian tube funnel parameters in adolescence and old age. In the first and second periods of adulthood and old age, no statistically significant difference in the parameters of the external diameter of the funnel of the right fallopian tube was found; the tendency to the predominance of the funnel diameter values of the right fallopian tube in comparison with the left one was noted. **Conclusions.** The parameters of the external diameter of the fallopian tubes funnel in the period from adolescence to old age serve as reference values of the age morphological norm in women who have given birth, supplementing the currently available scientific data on the peculiarities of fallopian tube structure. These results can be applied to prospective basic and clinical research.

Key words: fallopian tube funnel, outer diameter, morphometry, age-related features, woman who has given birth.

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

Correspondence author: Balandina I.A., e-mail: balandina_ia@mail.ru

Citation: Balandina I.A., Snigireva S.V. Morphometric characterization of the external diameter of fallopian tube funnel at different periods of life in parous women. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):33–38. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220205

Введение

В формате персонализированной медицины серьезное внимание исследователей устремлено на изучение возрастных морфологических особенностей органов человека [1–3]. Неизменно повышается научный интерес к пожилому, а также старческому возрасту женщин, что обусловлено увеличением продолжительности жизни современного человека. В течение жизни в организме женщины происходят различные морфофункциональные изменения, в том числе и в органах репродуктивной системы [4–6], крайне уязвимых к возрастным изменениям [7, 8]. Старение женской репродуктивной системы характеризуется снижением качества и количества яйцеклеток, что приводит к уменьшению фертильности и потере эндокринной функции [9]. Очевидно, что с возрастом претерпевают определенные изменения не только форма, размеры, иногда и топография органов, но и структура их тканей. Так, изучение строения и структурной организации тех или иных участков маточных труб в разные периоды жизни выявили закономерность их изменений не только в репродуктивном возрасте женщины, но и после менопаузы [10, 11].

Для каждого анатомического отдела маточной трубы присуща значительная вариабельность. В научной литературе имеются детальные сведения

о макрометрических характеристиках маточной трубы рожавшей женщины и о параметрах ее различных отделов, установленных при аутопсии [12, 13]. Однако точной информации, освещающей параметры воронки маточной трубы в периоде от юношеского до старческого возраста, мы не встретили. Отсутствие этих данных и послужило определению цели данной работы.

Цель исследования – на аутопсийном материале провести сравнительный анализ параметров наружного диаметра воронки маточных труб у рожавших женщин в периоде от юношеского до старческого возраста.

Материал и методы

Работа проведена в танатологическом отделении Государственного казенного учреждения здравоохранения особого типа Пермского края «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» в период в 2018–2021 гг. и базируется на анализе результатов морфометрического исследования обеих маточных труб 126 умерших рожавших женщин в возрасте 16–88 лет, которые были разделены на пять групп согласно возрастной периодизации онтогенеза человека, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР в Москве (1965): умершие юношеско-

го возраста (16–21 лет, $n = 24$), первого периода зрелого возраста (22–35 лет, $n = 26$), второго периода зрелого возраста (36–56 лет, $n = 23$), пожилого возраста (57–73 лет, $n = 28$) и старческого возраста (75–88 лет, $n = 25$). На проведение исследования получено разрешение этического комитета Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (протокол № 13 от 21.12.2016).

У всех умерших предварительно измеряли длину тела, определяли его массу, рассчитывали индекс массы тела, снимали размеры таза. Критерии включения умерших женщин: причина смерти – травмы или ранения (отсутствие при этом каких-либо повреждений живота и таза); анамнестические данные, исключающие патологию органов репродуктивной системы; давность смерти не более 24–36 часов; до начала исследования хранение трупов в одинаковых условиях ($t = 2^\circ\text{C}$); длина тела женщин 160–175 см; масса 55–75 кг; индекс массы тела 20–25 кг/м²; нормальная форма таза: расстояние между передне-верхними осями подвздошных костей 25–26 см, расстояние между наиболее отдаленными точками гребней подвздошных костей 28–29 см, расстояние между большими вертелами бедренных костей 31–32 см; отсутствие макроскопических признаков патологии органов репродуктивной системы, выявляемых при заборе материала. Наружный диаметр воронки маточных труб определяли с помощью микрометра (ГОСТ 650-90) после их выделения из полости таза.

В каждом исследовании проводили по три измерения. Результаты представлены в виде среднего арифметического (M), стандартной ошибки

среднего арифметического (m), максимального (Max) и минимального (Min) значений, среднеквадратичного отклонения (σ), коэффициента вариации (Cv), медианы (Me). Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что наружный диаметр воронки маточных труб женщин в периоде от юношеского до старческого возраста статистически значимо не различается, однако обращает на себя внимание тенденция к увеличению показателя с возрастом (табл. 1). У женщин в юношеском и старческом возрасте наружный диаметр воронки правых маточных труб был достоверно больше, чем левых. В первом и втором периодах зрелого возраста, а также пожилom возрасте статистически значимых различий не выявлено, при этом просматривается тенденция к преобладанию значений диаметра воронки правой маточной трубы в сравнении с левой (табл. 2).

Тенденцию к увеличению параметров наружного диаметра воронки маточных труб с возрастом можно объяснить морфологическими изменениями, проявляющимися увеличением содержания коллагена в стенке маточной трубы, уменьшением извитости наряду с расширением ее просвета [10, 14]. Асимметрия репродуктивного аппарата женщины, выявленная в нашем исследовании, перекликается с результатами более ранних работ, в которых была также установлена асимметричность парных органов, в том числе и репродуктивной системы [15]. Одни исследо-

Таблица 1. Параметры наружного диаметра воронки маточных труб в разные периоды жизни рожавших женщин, мм ($n = 126$)

Table 1. Parameters of the external diameter of the funnel of the fallopian tubes in different periods of life of women who have given birth, mm ($n = 126$)

Возрастной период	Труба	$M \pm m$	max	min	σ	Cv	Me
Юношеский возраст	Правая	$9,2 \pm 1,88$	9,7	8,7	9,19	9,18	9,2
	Левая	$9,1 \pm 0,06$	9,7	8,7	0,30	0,01	9,0
Первый период зрелого возраста	Правая	$9,8 \pm 0,06$	10,3	9,2	0,32	0,01	9,8
	Левая	$9,5 \pm 0,07$	10,2	9,0	0,35	0,01	9,5
Второй период зрелого возраста	Правая	$10,1 \pm 0,07$	10,7	9,6	0,32	0,01	10,0
	Левая	$9,9 \pm 0,06$	10,5	9,5	0,28	0,01	9,9
Пожилom возраст	Правая	$10,6 \pm 0,07$	11,2	9,6	0,37	0,01	10,6
	Левая	$10,3 \pm 0,07$	11,0	9,8	0,35	0,01	10,3
Старческий возраст	Правая	$10,9 \pm 0,09$	11,7	10,1	0,47	0,02	10,8
	Левая	$10,7 \pm 0,10$	11,7	10,0	0,48	0,02	10,7

Таблица 2. Сравнительный анализ параметров наружного диаметра воронки правой и левой маточных труб в разные периоды жизни рожавших женщин, $M \pm m$ ($n = 126$)**Table 2.** Comparative analysis of the parameters of the external diameter of the right and left fallopian tubes in different periods of life of women who have given birth, $M \pm m$, ($n = 126$)

Возрастной период	Правая труба, мм	Левая труба, мм	p
Юношеский возраст	$9,2 \pm 1,88$	$9,1 \pm 0,06$	$> 0,05$
Первый период зрелого возраста	$9,8 \pm 0,06$	$9,5 \pm 0,07$	$< 0,01$
Второй период зрелого возраста	$10,1 \pm 0,07$	$9,9 \pm 0,06$	$< 0,01$
Пожилой возраст	$10,6 \pm 0,07$	$10,3 \pm 0,07$	$< 0,01$
Старческий возраст	$10,9 \pm 0,09$	$10,7 \pm 0,10$	$> 0,05$

ватели обуславливают данный феномен функциональной особенностью внутренних органов, другие связывают это с интеграцией асимметрии мозга в их работу, а третьи объясняют этот факт протекающими на молекулярно-клеточном уровне процессами в тканях организма [16–18].

Заключение

Величина наружного диаметра воронки маточных труб в периоде от юношеского до старческого возраста послужит в качестве эталонного значения возрастной морфологической нормы у рожавших женщин, дополняя имеющиеся на сегодня научные данные об особенностях строения маточных труб. В довершение сказанного необходимо отметить, что эти результаты могут быть применимы в перспективных фундаментальных и клинических исследованиях.

Список литературы

1. Жарикова Т.С., Милуков В.Е., Николенко В.Н. Закономерности изменения длины коронарных артерий у людей второго периода зрелого и пожилого возраста. *Сечен. вестн.* 2018;1(31):16–18.
2. Каплунова О.А. Возрастные особенности артериальных сосудов почек человека. *Мед. вестн. Юга России.* 2019;10(4):51–58. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-51-58
3. Balandina I.A., Balandin A.A., Kosareva P.V., Borodulin D.V., Amarantov D.G., Zheleznev L.M. Comparative organometric characteristic of the cerebellum of the young and old age. *Advances in Gerontology.* 2017;7(1):95–99. doi: 10.1134/S2079057017010039
4. Slobodian O., Guzik O. Anatomic peculiarities of cervix uteri ligaments in preand postnatal human ontogenesis. *The Moldovan Medical Journal.* 2017;60(3):50–53. doi: 10.5281/zenodo.1051160
5. Шадлинская С.В.К., Мовсумов Н.Т.О. Изменчивость формы и размерных показателей малых желез преддверия влагалища в постнатальном онтогенезе. *Морфол. ведомости.* 2019;27(1):21–24.

6. Шадлинская С.В. Клеточный состав и микроанатомия лимфоидных образований преддверия влагалища в постнатальном онтогенезе. *Сечен. вестн.* 2019;10(1):57–62. doi: 10.26442/22187332.2019.1.57-62

7. Алексеев Ю.Д., Ивахина С.А., Ефимов А.А., Савенкова Е.Н., Райкова К.А. Возрастные морфологические изменения органов женской половой системы. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2016;(4):51.

8. Velez M.P., Alvarado B.E., Rosendaal N., da Câmara S.M., Belanger E., Richardson H., Pirkle C.M. Age at natural menopause and physical functioning in postmenopausal women: the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause.* 2019;26(9):958–965. doi: 10.1097/GME.0000000000001362

9. Dipali S.S., Ferreira C.R., Zhou L.T., Pritchard M.T., Duncan F.E. Histologic analysis and lipid profiling reveal reproductive age-associated changes in peri-ovarian adipose tissue. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019;17(1):46. doi: 10.1186/s12958-019-0487-6

10. Баландина И.А., Некрасова А.М. Морфологические изменения ампулы маточных труб в разные периоды жизни рожавших женщин. *Мед. наука и образ. Урала.* 2021;22(3):9–12. doi: 10.36361/1814-8999-2021-22-3-9-12

11. Correr S., Makabe S., Heyn R., Relucanti M., Naguro T., Familiari G. Microplicae-like structures of the fallopian tube in postmenopausal women as shown by electron microscopy. *Histol. Histopathol.* 2006;21(3):219–226. doi: 10.14670/HH-21.219

12. Ezzati M., Djahanbakhch O., Arian S., Carr B.R. Tubal transport of gametes and embryos: a review of physiology and pathophysiology. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014;31(10):1337–1347. doi: 10.1007/s10815-014-0309-x

13. Акетаева А.С. Современный взгляд на анатомию и функционирование маточных труб. *Клин. мед. Казахстана.* 2016;(2):14–21.

14. Гайворонский И.В., Берлев И.В., Кузнецов С.В. Анатомические особенности маточной артерии и параметрального венозного сплетения. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2007;(1):53–59.

15. Talukdar H., Sahu S.K. A morphological study on fallopian tube. *Int. J. Anat. Res.* 2016;4(4):3066–3071. doi: 10.16965/ijar.2016.403

16. Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А. Сравнительная характеристика параметров таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте у мезоцефалов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(2):101–105. doi: 10.18699/SSMJ20210214

17. Катерлина И.Р., Изранов В.А., Соловьева И.Г., Рымар О.Д., Насонова Н.В., Абрамов В.В. Межполушарная асимметрия головного мозга и морфологическая асимметрия щитовидной железы. *Вестн. НГУ.* 2010;8(1):129–132.

18. Hamada H. Molecular and cellular basis of left–right asymmetry in vertebrates. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol.* 2020;96(7):273–296. doi:10.2183/pjab.96.021

References

1. Zharikova T.S., Milyukov V.E., Nikolenko V.N. The patterns of change in the length of the coronary arteries in humans in the second period of mature age and in early old age. *Sechenovskiy vestnik = Sechenov Medical Journal.* 2018;1(31):16–18. [In Russian].

2. Kaplunova O.A. Age features of arterial human kidney vessels. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia.* 2019;10(4):51–58. [In Russian].

3. Balandina I.A., Balandin A.A., Kosareva P.V., Borodulin D.V., Amarantov D.G., Zheleznov L.M. Comparative organometric characteristic of the cerebellum of the young and old age. *Advances in Gerontology.* 2017;7(1):95–99. doi: 10.1134/S2079057017010039

4. Slobodian O., Guzik O. Anatomic peculiarities of cervix uteri ligaments in preand postnatal human ontogenesis. *The Moldovan Medical Journal.* 2017;60(3):50–53. doi: 10.5281/zenodo.1051160

5. Shadlinskaya S.V.K., Movsumov N.T.O. The variability of the form and of dimensions of small glands of the vestibule of the vaginae in the postnatal ontogenesis. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphological Newsletter.* 2019;27(1):21–24. [In Russian].

6. Shadlinskaya S.V. Cellular composition and microanatomy of the lymphoid formations of the vestibule of the vagina in postnatal ontogenesis. *Sechenovskiy vestnik = Sechenov Medical Journal.* 2019; 10 (1): 57–62. [In Russian]. doi: 10.26442/22187332.2019.1.57-62

7. Alekseev Y.D., Ivakhina S.A., Efimov A.A., Savenkova E.N., Raikova K.A. Age-related morphological changes in female reproductive system. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2016;(4):51. [In Russian].

8. Velez M.P., Alvarado B.E., Rosendaal N., da Câmara S.M., Belanger E., Richardson H., Pirkle C.M. Age at natural menopause and physical functioning in postmenopausal women: the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause.* 2019;26(9):958–965. doi: 10.1097/GME.0000000000001362

9. Dipali S.S., Ferreira C.R., Zhou L.T., Pritchard M.T., Duncan F.E. Histologic analysis and lipid profiling reveal reproductive age-associated changes in peri-ovarian adipose tissue. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1):46. doi: 10.1186/s12958-019-0487-6

10. Balandina I.A., Nekrasova A.M. Morphological changes in the ampulla of the uterine tubes in different periods of life of giving women. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala = Medical Science and Education of the Urals.* 2021;22(3):9–12. [In Russian]. doi: 10.36361/1814-8999-2021-22-3-9-12

11. Correr S., Makabe S., Heyn R., Relucenti M., Naguro T., Familiari G. Microplacae-like structures of the fallopian tube in postmenopausal women as shown by electron microscopy. *Histol. Histopathol.* 2006;21(3):219–226. doi: 10.14670/HH-21.219

12. Ezzati M., Djahanbakhch O., Arian S., Carr B.R. Tubal transport of gametes and embryos: a review of physiology and pathophysiology. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014;31(10):1337–1347. doi: 10.1007/s10815-014-0309-x

13. Aketaeva A. Modern view on fallopian tubes anatomy and function. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana = Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan.* 2016;(2):14–21. [In Russian].

14. Gaivoronsky I.V., Berlev I.V., Kuznetsov S.V. Anatomical features of uterine artery and parametral venous plexus. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2007;(1):53–59. [In Russian].

15. Talukdar H., Sahu S.K. A morphological study on fallopian tube. *Int. J. Anat. Res.* 2016;4(4):3066–3071. doi: 10.16965/ijar.2016.403

16. Balandin A.A., Zheleznov L.M., Balandina I.A. Comparative characteristics of human thalamus parameters in the first period of mature age and in senile age in mesocephals. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(2):101–105. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210214

17. Katerlina I.R., Izranov V.A., Solovieva I.G., Ryamar O.D., Nasonova N.V., Abramov V.V. Functional asymmetry of brain hemispheres and morphological asymmetry of thyroid gland. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta = Journal of the Novosibirsk State University.* 2010;8(1):129–132. [In Russian].

18. Hamada H. Molecular and cellular basis of left–right asymmetry in vertebrates. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2020;96(7):273–296. doi: 10.2183/pjab.96.021

Сведения об авторах:

Ирина Анатольевна Баландина, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru
Софья Витальевна Снигирева, ORCID: 0000-0003-0738-8178, e-mail: snigirevasofy@yandex.ru

Information about the authors:

Irina A. Balandina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru
Sofia V. Snigireva, ORCID: 0000-0003-0738-8178, e-mail: snigirevasofy@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.02.2022

После доработки 07.03.2022

Принята к публикации 14.03.2022

Revision received 04.02.2022

Received 07.03.2022

Accepted 14.03.2022

Оригинальное исследование / Research article

Depression, anxiety and stress levels among medical and dental students: a cross sectional study

S. Kumar, S. Jayachandra, S.R. Kodidala

*Zyodus Medical College and Hospital
India, 389151, Dahod, Nimnaliya rd.*

Abstract

Introduction. In medical and dental colleges increased levels of psychological disturbances such as depression, anxiety and stress (DASS) among students which affect the way these students take care of patients. By identifying necessary modifications can be made to improve the quality of life among medical and dental students. The aim of this study is to assess DASS among undergraduate medical and dental students in Mathura city, Uttar Pradesh, India. **Material and methods.** The medical and dental college students from K.D. Medical College and K.D. Dental College students were included. A short questionnaire version of depression, anxiety and stress scale (DASS-21) was distributed and filled by students. Comparison among the variables was done using independent *t*-test with significance at $p < 0.05$. **Results.** The study group comprised 415 subjects, 164 (39.51 %) males and 251 (60.48 %) females. Among them 297 (71.56 %) were medical students and 118 (28.43 %) were dental students. Out of a total of 297 medical students, the severity of overall DASS score was 38.8 ± 10.2 while depression score was 12.6 ± 4.0 , anxiety score was 13.0 ± 4.1 , stress score was 13.2 ± 4.3 . Out of a total of 118 dental students the severity of overall DASS score was 37.8 ± 11.1 while depression scores was 12.2 ± 4.2 , anxiety score was 12.9 ± 4.0 , stress score was 12.7 ± 4.5 . The overall mean DASS score and its dimensions were not significant based on gender. **Conclusions.** Clinical years were more stressful than the nonclinical years. This suggests a need for special attention to the structure of the clinical program, particularly at the point of transition from the preclinical to the clinical phase.

Key words: students, anxiety, stress, depression, medical, dental.

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

Correspondence author: Kodidala S.R., e-mail: satyanath3218@outlook.com

Citation: Kumar S., Jayachandra S., Kodidala S.R. Depression, anxiety and stress levels among medical and dental students: a cross sectional study. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):39–43. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220206

Уровни депрессии, тревоги и стресса среди студентов-медиков и стоматологов: перекрестное исследование

С. Кумар, С. Джаячандра, С.Р. Кодидала

*Медицинский колледж и больница Зидуса
Индия, 389151, Даход, ул. Нимналия*

Резюме

Введение. Среди студентов, работающих с пациентами в медицинских и стоматологических колледжах, возрос уровень психологических расстройств, таких как депрессия, тревога и стресс. Путем определения необходимых изменений можно улучшить качество жизни студентов-медиков и стоматологов. Целью этого исследования является оценка депрессии, тревоги и стресса среди студентов-медиков и стоматологов в городе Матхура, штат Уттар-Прадеш, Индия. **Материал и методы.** В исследование были включены студенты из Медицинского и Стоматологического колледжей. Студентам была роздана и заполнена краткая версия анкеты по шкале де-

прессии, тревоги и стресса (DASS-21). Сравнение между переменными проводилось с использованием независимого t-критерия со значимостью при $p < 0,05$. **Результаты.** Исследуемая группа состояла из 415 студентов, 164 (39,51 %) мужчин и 251 (60,48 %) женщины. Среди них 297 (71,56 %) были студентами-медиками и 118 (28,43 %) – студентами-стоматологами. Из общего числа 297 студентов-медиков общий балл DASS составил $38,8 \pm 10,2$: оценка депрессии – $12,6 \pm 4,0$, оценка тревоги – $13,0 \pm 4,1$, оценка стресса – $13,2 \pm 4,3$. Из общего числа 118 студентов-стоматологов общий балл DASS составил $37,8 \pm 11,1$: оценка депрессии – $12,2 \pm 4,2$, оценка тревожности – $12,9 \pm 4,0$, оценка стресса – $12,7 \pm 4,5$. Общий средний балл DASS и его размеры не зависели от пола. **Заключение.** Годы прохождения клинической практики были более напряженными, чем годы без клинической практики, что говорит о необходимости особого внимания к структуре клинической программы, особенно на этапе перехода от доклинической к клинической фазе.

Ключевые слова: студенты, тревога, стресс, депрессия, медицина, стоматология.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Кодидала С.Р., e-mail: satyanath3218@outlook.com

Для цитирования: Кумар С., Джаячандра С., Кодидала С.Р. Уровни депрессии, тревоги и стресса среди студентов-медиков и стоматологов: перекрестное исследование. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(2):39–43. doi: 10.18699/SSMJ20220206

Introduction

The Depression, Anxiety, Stress Scale (DASS) was developed in 1995 to measure the presence of depression and anxiety and to address discriminating between anxiety and depression [1]. DAS have been recognized by the World Health Organization (WHO) as important mental health disorders. Among the global burden of diseases DAS are the fourth leading contributors and it has been projected that by 2020 will become the second leading contributors after the cardiovascular-related diseases [2]. Depression is a common mental disorder that presents with depressed mood, loss of interest or pleasure, feelings of guilt or low self-worth, disturbed sleep or appetite, low energy, and poor concentration [3]. Hence, depression is associated with a constellation of psychological, behavioural and physical symptoms. Anxiety is a psychological disorder that is associated with significant suffering and impairment in functioning with blend of thoughts and feelings characterized by a sense of uncontrollability and unpredictability over potentially aversive life events [4]. Stress, on the other hand, is a consequence of or a general response to an action or situation that places special physical or psychological demands, or both on a person. As such, stress involves an interaction of the person with the environment [5].

In general, everyone working or not working and employed or unemployed experiences these mental health disorders. However, students in health care are at the higher risk due to the educational and transitional nature of student's life which they are not coping up. They have to adjust themselves with life, environment which requires compliance with academic stress, dealing with patients, new social

norms and new people they meet and live. Very important that increasing demand to perform well academically and professionally may contribute to increasing levels of DASS. Depression is a serious and often under-diagnosed mental health problem in college students which may have fatal consequences.

Medical and dental colleges are known to be highly demanding and stressful learning environments. These professions are one of the top professional courses chosen because of their esteemed place and financial security in the Indian society. The students are experiencing the burden of vast syllabus, high level of competition, inability to cope up with the high expectations of parents after joining the course. This usually creates stress among them which will have negative impact on their mental status of health leading to sleep deprivation, reduced concentration, lack of confidence in handling patients, loss of self-esteem, anxiety, depression, interpersonal conflict, substance abuse, suicidal attempts etc leading to elevated levels of DASS among students [6].

Retrieving knowledge about psychiatric morbidity is important as early detection and intervention may help in preventing and minimizing the effects of distress and help the students to deliver the best comprehensive care to the patients in the future. It is no surprise that mental health of medical students in India as an area of research domain has attracted the second highest attention of the faculty in medical colleges of country after medical education, learning process, and evaluation [7]. Extraordinary pressures, including a heavy schedule are responsible for depressive symptoms and major stressor for all the dental students was examination and grades and fear of facing parents after failure followed by full working day, receiving criticism from supervisors

about academic or clinical work, amount of cheating in dental faculty, rules, and regulations of the faculty and fear of unemployment after graduation [8, 9]. Hence, the present study aimed to assess the DAS among medical and dental students using DASS-21. The objectives of the study were to measure the presence of anxiety, stress and depression in medical and dental undergraduates based on gender and type of course.

Material and methods

A cross-sectional questionnaire survey was conducted among undergraduate medical and dental students studying in K.D. Medical college and K.D. Dental college, Mathura, Uttar Pradesh, India for a period of 6 months. After obtaining the Institutional Ethical Committee approval, the Dean of both medical college and dental college was met and permission was obtained to conduct the study among the medical students. The study was performed in full accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. All the students studying in first year and final year spent more than six months and willing to participate in the study were included in the study. A self-administered measure was used to assess depression, anxiety and stress. DASS-21 [10] was distributed to undergraduate medical and dental students during lecture hours in the classroom. The details obtained from the students included age (in years), gender (male/female) and college (course).

DASS-21 is a 21-item short version synthesized from the original 42-item survey [11]. This prevalidated questionnaire has seven items for each of the three scales designed to measure the negative emotional states of DAS. Items 3, 5, 10, 13, 16, 17, and 21 form the depression scale; items 2, 4, 7, 9, 15, 19, and 20 form the anxiety scale and items 1, 6, 8, 11, 12, 14, and 18 are included in the stress scale. A four-point severity/frequency scale was used to rate the extent to which the respondents had applied/experienced each state/symptom over the past week from

“never” (0), “some degree” (1), considerable degree (2) “most of the time” (3). The sum of the scores obtained was multiplied by 2 and then evaluated as per the severity-rating index. Details regarding socio-demographic characteristics were also collected.

Results are expressed as mean $\pm$ standard deviation. Independent *t*-test was used for comparison among the variables. Differences were tested at a significance level of $p < 0.05$.

Results

Out of 460 questionnaires distributed to medical and dental students, 415 students completed questionnaire yielding a response rate of 90.21 %. The study group comprised 297 (71.56 %) with mean age 21.26 ± 2.0 years in medical students and 118 (28.43 %) dental students with mean age of 21.43 ± 1.87 years. The severity of DASS scores according to specialty, gender and age is presented in the table.

Discussion

This study describes the depression anxiety and stress of 415 medical and dental students at Mathura, Uttar Pradesh. The DASS [1] is the only self-report scale which measures all the three negative emotional states, i.e., depression, anxiety, and stress altogether and is also designed to maximize discrimination between the three components it measures. The DASS has high reliability and a factor structure that is consistent with the allocation of the items to subscales, exhibiting high convergent validity with other measures of anxiety and depression in both clinical as well as community samples [1, 10]. In the present study, we have used DASS-21 which is a short form of the DASS-42 and having lot of advantages over the full-length version. First, and foremost is it takes very less time to complete. Second, the items retained from the full-length version are generally superior to those omitted and as a result, has a cleaner factor structure. Furthermore, it has been revealed that the short

DASS scores in medical and dental students

Variables	DASS	Depression	Anxiety	Stress
Medical students ($n = 297$)	38.8 ± 10.2	12.6 ± 4.0	13.0 ± 4.1	13.2 ± 4.3
Dental students ($n = 118$)	37.8 ± 11.1	12.2 ± 4.2	12.9 ± 4.0	12.7 ± 4.5
<i>p</i>	0.32	0.30	0.82	0.29
Gender				
Male ($n = 164$)	44.5 ± 14.0	14.9 ± 6.0	15.6 ± 6.1	14.0 ± 6.3
Female ($n = 251$)	45.2 ± 13.5	14.3 ± 5.3	16.4 ± 4.9	14.5 ± 4.8
<i>p</i>	0.66	0.33	0.22	0.45

form of DASS is more consistent compared to full-scale version [1, 10]. In our study, the overall mean DASS score and its dimensions between male and female students studying medical and dental course were not statistically significant. Anxiety may affect the clinical performance in professional students. A cross-sectional study by A. Obarisiagbon et al. was to determine the factors provoking clinical anxiety in the medical students and dental students from the trainers and students perspectives [12]. Medical school training is intended to prepare graduates for a personally rewarding also a socially meaningful career. However, some reports have shown that this is a time of great personal distress for physicians-in-training. Student distress may influence their professional development and adversely impact academic performance contributing to academic dishonesty, disturbance and substance abuse, also may play a role in attrition from medical school [13].

Some degree of stress is obviously helpful for individuals in meeting the new challenges especially in professional courses like M.B.B.S and B.D.S. but persistently high and unrelieved stress can lead to psychological, physical and behavioral negative impact on health. The overall score of DAS among the medical students is slightly more when compared to the dental students. This was not significant and may be an outcome of different cultural background, lifestyle and academic management. Medical profession in India is based on global best practices, and course duration is of four-and-half years followed by one year internship. The students are systematically and in structured way exposed to different subject streams (preclinical, paraclinical and clinical) through processes prescribed under regulatory body also students have to maintain record of daily activity/learning in a log book followed by formative and summative evaluation through exams [14]. It could be partly attributed to rigor of professional training and the quality of learning/ understanding environment in medical colleges of India. The development and growth potential of student is directly correlated with the depth of knowledge, positive attitude and diverse skills he/she possesses and demonstrates whether at undergraduate or higher levels [15].

Dental profession in India is through a five years course, which includes four years of study followed by one year of internship. The B.D.S. students are also systematically exposed to different subject streams (preclinical, paraclinical and clinical) through processes prescribed under regulatory body. From third year of study students are introduced to clinical training involving patients for the first time and need to concentrate on academic subjects. In addition, they are required to directly deal with

patients and must have to complete certain clinical requirements. Patient being late or not showing up for their appointment may contribute to increase in the stress [8, 16].

Both medical students and dental students are most stressed by grades and performance on examinations appear to face challenges during their professional training in developing a sense of confidence in their ability to be effective clinicians and maintaining it. Very often, these challenges have been found to be affected by gender and are also linked to an imperative for students to exhibit perfection in all aspects of their behavior along clinical skills [17, 18].

Although few studies have suggested that female students from medical and dental colleges are more at risk of suffering the effects of depression anxiety and stress than men, our study found no statistically significant difference between both genders. Today, approximately half of all dental and medical students are females. This study has brought to our attention many of the risk factors that add to the DASS levels of medical and dental students. While many professional colleges offer counseling services, tutoring services, crisis intervention, ombudsmen, and time management strategies, it is difficult to measure the effectiveness of these offerings. Some dental colleges have taken steps to eliminate clinical requirements and provide more flexibility in the clinical curriculum. In medical colleges new curriculum has been implemented from 2019 batch titled Competency-based UG Curriculum for the Indian Medical Graduates focusing on practical aspects. Although these may relieve some of the burden on medical and dental students, it would not necessarily change the faculty-student relationship. Further study is indicated to determine the effects of curricular changes on overall student DASS levels.

Conclusions

The present study has a limitation such as the self-reporting and close-ended nature of the questionnaire since there is no interviewer to intervene in the case of any misunderstanding in the communication exchange between the researcher and the respondent. Close-ended questions limit the respondent for the set of alternatives being offered. Because this research was limited to one campus, it is not known whether trends found reflect local attitudes or are more widespread. Regardless, we strongly feel that it is important to continue to examine the causes and consequences of stress and how changes in medical and dental practice, affect the psychological levels of our students. It is also important that we openly discuss these results with students and explore ways

in which we can work in collaboration to limit the factors and provide appropriate support and treatment to them.

References

1. Hope V., Henderson M. Medical student depression, anxiety and distress outside North America: a systematic review. *Med. Educ.* 2014;48(10):963–979. doi:10.1111/medu.12512
2. World Health Organization. Mental Health: Depression. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. Marcus M., Yasamy M.T., van Ommeren M., Chisholm D., Saxena S. Depression: A global public health concern. Vol. 1. WHO Department of Mental Health and Substance Abuse. 2012. p. 6–8.
4. Safree M.A., Sin M.Y., Dzulkifli M.A. Differences in psychological problems between low and high achieving students. *J. Behavior Sci.* 2009;4:60–71.
5. Ghaderi A.R., Kumar V., Kumar S. Depression, anxiety and stress among the Indian and Iranian students. *J. Indian Acad. Appl. Psychol.* 2009;35:33–37.
6. Puthran R., Zhang M.W.B., Tam W.W., Ho R.C. Prevalence of depression amongst medical students: a meta-analysis. *Med. Educ.* 2016;50(4):456–468. doi:10.1111/medu.12962
7. Sachdeva S., Sachdev T.R., Sachdeva R., Dwivedi N., Taneja N. Published research studies conducted amongst Indian medical undergraduate students: bibliometric analysis. *Indian J. Community Health.* 2017;29(3):287–291.
8. Acharya S. Factors affecting stress among Indian dental students. *J. Dent. Educ.* 2003;67:1140–1148.
9. Ahad A., Chahar P., Haque E., Bey A., Jain M., Raja W. Factors affecting the prevalence of stress, anxiety, and depression in undergraduate Indian dental students. *J. Educ. Health Promot.* 2021; 10: 266. doi:10.4103/jehp.jehp_1475_20
10. Westerman G.H., Grandy T.G., Ocanto R.A., Erskine C.G. Perceived sources of stress in the dental school environment. *J. Dent. Educ.* 1993;57:225–231.
11. Lovibond S.H., Lovibond P.F. Manual for the depression anxiety stress scales. 2nd ed. Sydney: Psychology Foundation, 1995.
12. Obarisiagbon A., Azodo C.C., Omoaregba J.O., James B.O. Clinical anxiety among final year dental students: The trainers and students perspectives. *Sahel Medical Journal.* 2013;16(2): 64–70. doi:10.4103/1118-8561.115263
13. Pintado S. Changes in body awareness and self-compassion in clinical psychology trainees through a mindfulness program. *Complement Ther. Clin. Pract.* 2019;34:229. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.12.010
14. Sachdeva R., Sachdeva S. Medical education, training and patient care from the lens of resident. *Nat. J. Community Med.* 2012;3:750–753.
15. Sachdeva S., Sachdev T.R. Skills and practices for the postgraduate trainees of community medicine, public health, and hospital administration courses in India: Learn to demonstrate and imbibe. *J. Sci. Soc.* 2016;43:109–111. doi: 10.4103/0974-5009.190378
16. Kieser J., Herbison P. Clinical anxieties among dental students. *NZ Dent. J.* 2000;96(426):138–139.
17. Prinz P., Hertrich K., Hirschfelder U., de Zwaan M. Burnout, depression and depersonalisation—psychological factors and coping strategies in dental and medical students. *GMS Z. Med. Ausbild.* 2012;29(1):Doc10. doi:10.3205/zma000780
18. Stecker T. Well-being in an academic environment. *Med. Educ.* 2004;38:465–478. doi:10.1046/j.1365-2929.2004.01812.x

Information about the authors:

Sanjay Kumar, professor, ORCID: 0000-0002-9113-3428

Srinivasa Jayachandra, professor, ORCID: 0000-0001-9473-8011

Satyanath Reddy Kodidala, ORCID: 0000-0001-7830-7211, e-mail: satyanath3218@outlook.com

Received 13.01.2022

Revision received 28.01.2022

Accepted 03.02.2022

Оригинальное исследование / Research article

Влияние глипролинов на интенсивность свободнорадикального окисления в неокортексе мозга белых крыс на модели легкой черепно-мозговой травмы

А.А. Колесникова¹, Ю.Б. Малофей¹, Н.Ю. Якушева¹, И.В. Толстенок¹, О.В. Демидова¹, Л.А. Андреева², Н.Ф. Мясоедов², М.Ю. Флейшман¹

¹ Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

² Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра
«Курчатовский институт»
123182, г. Москва, площадь Академика Курчатова, 2, стр. 1

Резюме

Цель исследования – сравнить влияние глипролинов RGRGP (Arg-Gly-Arg-Gly-Pro), RGP (Arg-Gly-Pro), PRPGP (Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) и PGPL (Pro-Gly-Pro-Leu) в различных концентрациях на интенсивность свободнорадикального окисления в неокортексе половозрелых самцов Вистар при внутрибрюшинном введении растворов пептидов после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). **Материал и методы.** В эксперименте использовали ткани половозрелых самцов Вистар ($n = 126$). Пептиды RGRGP, RGP, PRPGP и PGPL предоставлены академиком Н.Ф. Мясоедовым. Закрытую ЧМТ моделировали путем свободного падения груза. Со второго по пятый день эксперимента животным внутрибрюшинно в утренние часы вводили пептиды в дозе 0,1 или 1 мг/кг. На шестой день животных выводили из эксперимента. Активность свободнорадикального окисления определяли в свежеприготовленных гомогенатах срезов коры больших полушарий методом хемилюминесценции (ХЛ). **Результаты.** Установлено, что ЧМТ существенно повышает интенсивность свободнорадикального окисления в неокортексе головного мозга крыс Вистар, а исследованные пептиды влияют на нее по-разному – от снижения интенсивности ХЛ (минимальное значение – в группе «ЧМТ+RGP 0,1») до ее повышения (максимальное значение – в группе «ЧМТ+RPGP 0,1»). Эффект зависит от дозы глипролина. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о разной степени коррекции показателей тканевого гомеостаза. Можно предположить, что пептид Arg-Pro-Gly может являться базой для разработки новых препаратов постстрессорной реабилитации после травм разного уровня и генеза.

Ключевые слова: глипролины, регуляторные пептиды, свободнорадикальное окисление, неокортекс, черепно-мозговая травма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Коллектив авторов выражает признательность коллективу ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» и лично заведующему лабораторией молекулярной фармакологии пептидов, академику РАН, профессору, доктору химических наук Н.Ф. Мясоедову за предоставленные для исследования вещества.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания по теме «Участие регуляторных пептидов глипролинового ряда в поддержании тканевого гомеостаза в физиологических условиях и при развитии патологии».

Автор для переписки: Флейшман М.Ю., e-mail: marfl@yandex.ru

Для цитирования: Колесникова А.А., Малофей Ю.Б., Якушева Н.Ю., Толстенок И.В., Демидова О.В., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Флейшман М.Ю. Влияние глипролинов на интенсивность свободнорадикального окисления в неокортексе мозга белых крыс на модели легкой черепно-мозговой травмы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(2):44–50. doi: 10.18699/SSMJ20220207

Effects of glyprolines on free-radical oxidation in the brain neocortex of white rats in mild traumatic brain injury

A.A. Kolesnikova¹, Yu.B. Malofey¹, N.Yu. Yakusheva¹, I.V. Tolstenok¹, O.V. Demidova¹, L.A. Andreeva², N.F. Myasoedov², M.Yu. Fleishman¹

¹ Far-Eastern State Medical University of Minzdrav of Russia
680000, Khabarovsk, Muravyov-Amursky str., 35

² Institute of Molecular Genetics, National Research Center "Kurchatov Institute"
123182, Moscow, Academician Kurchatov sq., 2, bld. 1

Abstract

The aim of the study was to compare the effect of glyproline peptides RGRGP (Arg-Gly-Arg-Gly-Pro), RGP (Arg-Gly-Pro), PRPGP (Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) and PGPL (Pro-Gly-Pro-Leu) peptide substances at various concentrations on the free radical oxidation intensity of the brain tissues of Wistar males after intraperitoneal administration of peptide solutions after traumatic brain injury. **Material and methods.** The brain tissue of Wistar males aged 2–3 months ($n = 126$) were used in the experiment. RGRGP, RGP, PRPGP, and PGPL peptides were provided by Academician N.F. Myasoedov. Traumatic brain injury (TBI) was modeled by free fall of a load. From the second to the fifth day of the experiment, the animals were injected intraperitoneally with peptides. On the sixth day, the animals were taken out of the experiment. The activity of free radical oxidation was determined in freshly prepared homogenates of sections of the cerebral cortex by chemiluminescence (CL). **Results.** TBI significantly enhance free-radical oxidation intensity of the neocortex in brain tissue of Wistar rats, and the studied peptides affect it in different ways - from a decrease in CL intensity (the minimum value in TBI + RGP 0.1 group) to its increase (the maximum value in TBI + RGP 0.1 group). The effect depends on the dose of glyproline. **Conclusions.** The results obtained, based on the analysis of the free radical oxidation intensity of tissues, mainly indicate a different degree of correction of tissue homeostasis indicators. It can be assumed that Arg-Pro-Gly peptide can be the basis for the development of new drugs for post-stress rehabilitation after injuries of various levels and genesis.

Key words: glyprolines, regulatory peptides, free-radical oxidation, neocortex, traumatic brain injury.

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

Acknowledgments: The authors express their gratitude to the staff of the Institute of Molecular Genetics and personally to the Head of the Laboratory of Molecular Pharmacology of Peptides, academician of the Russian Academy of Sciences, professor, doctor of chemical sciences N.F. Myasoedov for the substances provided for the study.

Corresponding author: Fleishman M.Yu., e-mail: marfl@yandex.ru

Citation: Kolesnikova A.A., Malofey Yu.B., Yakusheva N.Yu., Tolstenok I.V., Demidova O.V., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Fleishman M.Yu. Effects of glyprolines on free-radical oxidation in the brain neocortex of white rats in mild traumatic brain injury. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):44–50. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220207

Введение

Одно из наиболее актуальных направлений современной фармакологии – коррекция пост-стрессорных нарушений работы мозга различного генеза. Медикаментозная профилактика уменьшения вторичных повреждений является главным резервом улучшения исходов лечения ЧМТ [1–3]. ЧМТ часто становится причиной негативных отдаленных изменений в центральной нервной системе [4, 5]. В последние десятилетия активно изучаются короткие глипролины – структуры, включающие в себя от 2 до 10 аминокислот. Пролинсодержащие пептиды входят в состав не-

которых биологически активных пептидов – бета-казоморфина, энтөростатинов и др. Глипролины PG, PGP, GP, RGP, RGP имеют широкий спектр биологической активности: участвуют в формировании иммунного ответа, обладают ангиопротективной и антистрессорной активностью, а также проявляют гастропротективные эффекты на различных моделях язвообразования у крыс и мышей [6]. Такие пептиды, как семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), стали официальными препаратами, которые входят в стандарт постстрессорной реабилитации после травм разного уровня и генеза.

Оценка эффектов пролинсодержащих пептидов и препаратов на клеточном уровне, их влияние на интенсивность свободнорадикального окисления, прежде всего тканей мозга, важны для понимания действия регуляторных пептидов данного класса, расширения показаний к их применению и планирования синтеза новых глипролинов – потенциальных препаратов. Дальнейшее изучение биологической активности глипролинов является актуальным и перспективным [7–9]. Сведения о вовлеченности новых глипролиновых последовательностей в процессы тканевого гомеостаза при ЧМТ носят единичный характер.

Цель исследования – сравнить влияние пептидов RGRGP (Arg-Gly-Arg-Gly-Pro), RGP (Arg-Gly-Pro), PRPGP (Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) и PGPL (Pro-Gly-Pro-Leu) в различных концентрациях на интенсивность свободнорадикального окисления в неокортексе половозрелых самцов Вистар при внутрибрюшинном введении после ЧМТ.

Материал и методы

В эксперименте использовали половозрелых самцов Вистар ($n = 126$), возраст 2–3 мес. Животных содержали в виварии при температуре 22–24 °C с доступом к пище и воде *ad libitum*. Кормили стандартным гранулированным кормом для лабораторных грызунов. Пептиды RGRGP, RGP, PRPGP и PGPL синтезированы в ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» и предоставлены академиком Н.Ф. Мясоедовым.

Дизайн исследования планировался в соответствии с требованиями «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ МЗ РФ от 23.08.2010 № 708-н) и Директивы Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях (2010/63/EU). При содержании животных и выведении их из эксперимента ру-

ководствовались законом «О защите животных от жестокого обращения» (гл. V, ст. 104679-ГД от 01.12.1999). Протокол исследования утвержден на заседании этического комитета при ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2 от 05.02.2019). Разделение животных на группы проводили за две недели до начала эксперимента. Во время «привыкания» экспериментатор ежедневно взвешивал животных. Последнее взвешивание проводили за одни сутки до начала эксперимента. Половозрелые крысы-самцы Вистар (возраст животных – 2–3 месяца) были объединены в экспериментальные группы (табл. 1).

В первый день эксперимента животных подвергали моделированной закрытой ЧМТ (кроме групп «Контроль», «NaCl») легкой степени тяжести в результате свободного падения груза [10]. Через 2 часа после ЧМТ крысы получали первую из пяти инъекций, которые повторяли со второго по пятый день эксперимента: внутрибрюшинно в утренние часы вводили по 0,1 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия или растворенных в нем глипролинов. На шестой день животных выводили из эксперимента. Эвтаназию крыс проводили декапитацией под ингаляционным наркозом парами хлороформа. С левого полушария мозга брали серое вещество для приготовления гомогенатов.

Активность свободнорадикального окисления определяли в свежеприготовленных гомогенатах неокортекса методом хемилюминесценции (ХЛ) на люминесцентном спектрометре LS 50B (PerkinElmer, США), сигнал стандартизировали с помощью встроенного программного обеспечения FinLab. Определяли светосумму за 2 минуты после быстрой вспышки ХЛ, индуцированной Fe^{2+} (S_{indl}). [11, 12]. Интенсивность ХЛ выражали в относительных единицах на 1 г ткани.

Таблица 1. Экспериментальные группы

Table 1. Experimental groups

Номер группы	Название группы	n	ЧМТ	Вводимый препарат	Доза
1	Контроль	18	–	–	–
2	NaCl	22	–	NaCl 0,9 %	–
3	ЧМТ	13	+	–	–
4	ЧМТ + NaCl	10	+	NaCl 0,9 %	–
5	ЧМТ + RGP 0,1	8	+	RGP	0,1 мг/кг
6	ЧМТ + RGRGP 0,1	8	+	RGRGP	0,1 мг/кг
7	ЧМТ + PRPGP 0,1	8	+	PRPGP	0,1 мг/кг
8	ЧМТ + PRPGP 1	10	+	PRPGP	1,0 мг/кг
9	ЧМТ + PGPL 0,1	9	+	PGPL	0,1 мг/кг
10	ЧМТ + PGPL 1	8	+	PGPL	1,0 мг/кг

При выполнении статистической обработки проводили оценку нормальности распределения по коэффициентам асимметрии и эксцессу. Данные вариационных рядов представлены в виде среднего арифметического значения (М) и стандартного отклонения (SD). Поскольку распределение отличалось от нормального, различия между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05 [13].

Результаты и их обсуждение

Установлено, что ЧМТ существенно влияет на интенсивность свободнорадикального окисления в неокортексе головного мозга крыс Вистар (табл. 2). Различий по величине S_{ind1} между группами «Контроль» и «NaCl» не зафиксировано. В

группе «ЧМТ» значение S_{ind1} больше, чем в группах «Контроль» и «NaCl», соответственно в 1,8 и 2,0 раза, в группе «ЧМТ+NaCl» – соответственно в 2,3 и 2,6 раза. В группе «ЧМТ+RGP» показатель S_{ind1} больше, чем в группах «Контроль» и «NaCl», в 1,5 и 1,7 раза соответственно, и меньше, чем в группах «ЧМТ+NaCl», «ЧМТ+RGRGP 0,1», «ЧМТ+PRPGP 0,1» и «ЧМТ+PRPGP 1», в 1,5, 2,8, 2,1 и 1,3 раза соответственно. В группе «ЧМТ+RGRGP» величина S_{ind1} больше, чем в группах «Контроль», «NaCl», «ЧМТ», «ЧМТ+RGP 0,1», «ЧМТ+PRPGP 1» и «ЧМТ+PGPL 0,1», в 4,2, 4,7, 2,3, 2,8, 2,2 и 2,1 раза соответственно.

В группе «ЧМТ+PRPGP 0,1» показатель S_{ind1} больше, чем в группах «Контроль», «NaCl», «ЧМТ», «ЧМТ+RGP 0,1», «ЧМТ+PRPGP 1» и «ЧМТ+PGPL 0,1», в 3,1, 3,5, 1,7, 2,1, 1,6 и 1,6 раза соответственно. В группе «ЧМТ+PRPGP 1» значение S_{ind1} больше, чем в группах «Кон-

Таблица 2. Интенсивность ХЛ (S_{ind1}) гомогенатов мозга самцов крыс Вистар

Table 2. Chemiluminescence of brain homogenates of male Wistar rats

Номер группы	Название группы	S_{ind1}	p
1	Контроль ($n = 18$)	$10,1 \pm 3,24$	
2	NaCl ($n = 22$)	$8,97 \pm 6,08$	
3	ЧМТ ($n = 13$)	$18,41 \pm 4,46$	$p_{3-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{3-2} < 0,01 \uparrow$
4	ЧМТ + NaCl ($n = 10$)	$23,27 \pm 11,89$	$p_{4-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{4-2} < 0,01 \uparrow$
5	ЧМТ + RGP 0,1 ($n = 10$)	$14,96 \pm 5,27$	$p_{5-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{5-2} < 0,01 \uparrow$ $p_{5-4} = 0,032 \downarrow$
6	ЧМТ + RGRGP 0,1 ($n = 8$)	$42,18 \pm 18,54$	$p_{6-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{6-2} < 0,01 \uparrow$ $p_{6-3} < 0,01 \uparrow$ $p_{6-5} < 0,01 \uparrow$
7	ЧМТ+PRPGP 0,1 ($n = 8$)	$31,86 \pm 12,13$	$p_{7-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{7-2} < 0,01 \uparrow$ $p_{7-3} < 0,01 \uparrow$ $p_{7-5} < 0,01 \uparrow$
8	ЧМТ+PRPGP 1 ($n = 10$)	$19,2 \pm 5,46$	$p_{8-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{8-2} < 0,01 \uparrow$ $p_{8-5} = 0,02 \uparrow$ $p_{8-6} = 0,038 \downarrow$ $p_{8-7} = 0,018 \downarrow$
9	ЧМТ+ PGPL 0,1 ($n = 9$)	$19,53 \pm 9,96$	$p_{9-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{9-2} < 0,01 \uparrow$ $p_{9-6} = 0,05 \downarrow$ $p_{9-7} = 0,033 \downarrow$
10	ЧМТ+ PGPL 1 ($n = 8$)	$30,93 \pm 15,00$	$p_{10-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{10-2} < 0,01 \uparrow$ $p_{10-5} < 0,01 \uparrow$ $p_{10-8} = 0,047 \uparrow$ $p_{10-9} = 0,044 \uparrow$

Примечание: $\uparrow$ – величина показателя больше, чем в сравниваемой группе; $\downarrow$ – величина показателя меньше, чем в сравниваемой группе.

троль», «NaCl», «ЧМТ+RGP 0,1», в 1,9, 2,1 и 1,4 раза соответственно, и меньше, чем в группах «ЧМТ+RGRGP 0,1», «ЧМТ+PRPGP 0,1» и «ЧМТ+PGPL 1», в 2,2, 1,6 и 1,6 раза соответственно. В группе «ЧМТ+PGPL 0,1» величина S_{indl} больше, чем в группах «Контроль» и «NaCl», в 1,9 и 2,2 раза соответственно, и меньше, чем в группах «ЧМТ+RGRGP», «ЧМТ+PRPGP 0,1» и «ЧМТ+PGPL 1», в 2,1, 1,6 и 1,6 раза соответственно. В группе «ЧМТ+PGPL 1» показатель S_{indl} больше, чем в группах «Контроль», «NaCl», «ЧМТ+NaCl», «ЧМТ+PRPGP 1» и «ЧМТ+PGPL 0,1», в 3, 3,4, 1,3, 1,6 и 1,6 раза соответственно.

Головной мозг наиболее уязвим к действию свободных радикалов и развитию окислительного стресса, так как содержание липидов составляет более 50 % сухого вещества мозга. Кроме того, его ткани отличаются высокой скоростью метаболизма и низкой скоростью регенерации клеток, а также имеют повышенную чувствительность к гипоксии, ишемическим нарушениям [14]. При этом гиперпродукция активных форм кислорода, наряду с нарушениями системы антиоксидантной защиты, является одним из ведущих механизмов повреждения клеток при ЧМТ [15]. В ряде исследований отмечалось, что процессы вторичного повреждения ткани мозга, в том числе и за счет перекисного окисления липидов, в некоторых случаях преобладают над процессами восстановления [16]. В то же время известно, что применение глипролинов «селанк», Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu в дозе 0,1 мг/кг при внутрибрюшинном введении в течение 20 дней успешно угнетает липопероксидацию в тканях мозга [17].

Отсутствие различий по интенсивности ХЛ (величине S_{indl}) между группами «Контроль» и «NaCl» указывает на то, что скорость образования перекисных радикалов липидной природы в этих группах одинакова. В группе «ЧМТ» активность свободнорадикального окисления липидов больше, чем в группах без ЧМТ (что согласуется с полученными нами ранее данными [15]), и меньше, чем у животных, получавших пептиды Arg-Gly-Arg-Gly-Pro и Pro-Arg-Pro-Gly-Pro. В группе «ЧМТ+NaCl» скорость образования липопероксидных радикалов выше, чем в группах «Контроль», «NaCl» и «ЧМТ+RGP 0,1», но ниже, чем в группе «ЧМТ+PGPL 1», в группе «ЧМТ+RGP 0,1» она выше, чем в группах «Контроль», «NaCl», и ниже, чем в мозге крыс в группах, получавших NaCl, RGRGP и PRPGP после ЧМТ.

В группах «ЧМТ+RGRGP 0,1», «ЧМТ+PGPL 1» и «ЧМТ+PRPGP 0,1» интенсивность ХЛ больше по сравнению с остальными группами, в группе «ЧМТ+PRPGP 1» – по сравнению с группами «Контроль», «NaCl» и «ЧМТ+RGP

0,1», но меньше, чем в группах «ЧМТ+RGRGP 0,1», «ЧМТ+PRPGP 0,1» и «ЧМТ+ PRPGP 1». В группе «ЧМТ+PGPL 0,1» скорость образования липопероксидных радикалов выше, чем в группах «Контроль» и «NaCl», и ниже, чем в группах «ЧМТ+RGRGP 0,1», «ЧМТ+PRPGP 0,1», и «ЧМТ+PGPL 1».

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о разной степени коррекции изученными глипролинами показателей тканевого гомеостаза. Светосумма за 2 минуты после «быстрой» вспышки, которая отражает накопление перекисных радикалов липидной природы, минимальна в группе «ЧМТ+RGP 0,1» и максимальна в группе «ЧМТ+RGRGP 0,1». Можно предположить, что пептид Arg-Pro-Gly может являться базой для разработки новых препаратов.

Список литературы

1. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Крылов В.В. Декомпрессивная трепанация черепа в раннем периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия*. 2011;(3):19–26.
2. Талыпов А.Э., Мятчин М.Ю., Кукова Н.С., Иоффе Ю.С., Кордонский А.Ю. Медикаментозная нейропротекция в остром периоде черепно-мозговой травмы средней степени тяжести. *Мед. сов.* 2015;(10):82–92.
3. Khalili H., Niakan A., Ghaffarpasand F. Effects of celebreolisin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017;(152):34–38. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.11.011
4. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Клевно В.А., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Последствия черепно-мозговой травмы. *Суд. мед.* 2016;2(4):4–20. doi: 10.19048/2411-8729-2016-2-4-4-20
5. Говорова Н.В. Окислительный стресс и его медикаментозная коррекция мексидолом при черепно-мозговой травме. *Неотлож. мед. помощь*. 2013;(2):36–40.
6. Жуйкова С.Е. Глипролины – регуляторные пептиды с интегративным действием. *Интегр. физиол.* 2020;1(4):303–316. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316
7. Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Структурно-функциональные исследования пептидов – основа создания новых лекарственных препаратов. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2015;78(S):6(2).
8. Вьюнова Т.В., Андреева Л.А., Шевченко К.В., Шевченко В.П., Мясоедов Н.Ф. Синтез и исследования простых глипролинов. *Нейрохимия*. 2016;33(3):230–237. doi: 10.7868/S1027813316030134

9. Петровский А.К., Петровская А.Ю., Косенко М.В., Андреева Л.А., Смирнов Н.А., Федоров В.Н. Адаптогенная активность Семакса и Селанка: экспериментальное исследование. *Мед. альм.* 2017;46(1):114–118.
10. Sivandzade F., Alqahtani F., Cucullo L. Traumatic brain injury and blood-brain barrier (BBB): underlying pathophysiological mechanisms and the influence of cigarette smoking as a premorbid condition. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(8):2721. doi: 10.3390/ijms21082721
11. Мокрецова Е.В., Томилка Г.С., Лебедько О.А., Ковальский Ю.Г., Якушева Н.Ю., Щупак А.Ю., Малеев В.В. Состояние оксидативного статуса у больных клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. helionjiangensis*, выявленных на юге Хабаровского края. *Дальневост. мед. ж.* 2021;(4):20–23. doi: 10.35177/1994-5191-2021-4-3
12. Sazonova E.N., Lebedko O.A., Tsymbalist N.A., Gusev I.A., Samarina E.Yu., Malofey Yu.B. The role of amino acid arginine and nitric oxide system in implementing cardioprotective effect of non-opioid analogue of leu-enkephalin in newborn albino rats after intrauterine hypoxia. *Russ. Op. Med. Jour.* 2020;9(4):e0401. doi: 10.15275/rusomj.2020.0404
13. Медик В.А., Толмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство. Т. 1. М.: Медицина, 2000. 412 с.
14. Slominsky P.A., Shadrina M., Kolomin T.A., Stavrovskaya A., Filatova E.V., Andreeva L.A., Illarionovskiy S., Myasoedov N.F. Peptides semax and selank affect the behavior of rats with 6-OHDA induced PD-like parkinsonism. *Dokl. Biol. Sci.* 2017;474(1):106–109. doi: 10.1134/S0012496617030048
15. Флейшман М.Ю., Толстенок И.В., Иннокентьев А.А. Влияние пептида «Селанк» на уровень окислительного стресса в головном мозге и тонкой кишке белых крыс на модели черепно-мозговой травмы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(2):46–51. doi: 10.15372/SSMJ20190205
16. Крылов В.В., Пурас Ю.В. Патологические механизмы 4 вторичного повреждения мозга при черепно-мозговой травме. *Неврол. ж.* 2013;18(4):4–7.
17. Ясенявская А.Л., Самоутруева М.А., Цибилова А.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального» стресса. *Астрах. мед. ж.* 2020;15(3):79–85. doi: 10.17021/2020.15.3.79.85
1. Puras Yu.V., Talypov A.E., Krylov V.V. Decompressive craniotomy in acute period of severe head injury. *Neyrokhirurgiya = Neurosurgery.* 2011;(3):19–26. [In Russian].
2. Talypov A.E., Myatchin M.Yu., Kuksova N.S., Ioffe Yu.S., Kordonskii A.Yu. Drug-based neuroprotection in acute phase of traumatic brain injury of moderate severity. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(10):82–92. [In Russian].
3. Khalili H., Niakan A., Ghaffarpasand F. Effects of celebrex on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017;(152):34–38. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.11.011
4. Likhтерman L.B., Potapov A.A., Klevno V.A., Kravchuk A.D., Okhlopov V.A. Aftereffects of head injury. *Sudebnaya meditsina = Russian Journal of Forensic Medicine.* 2016;2(4):4–20. [In Russian]. doi: 10.19048/2411-8729-2016-2-4-4-20
5. Govorova N.V. Oxidative stress and its drug correction with mexidol in traumatic brain injury. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' = Emergency Medical Care.* 2013;(2):36–40. [In Russian].
6. Zhuikova S.E. Glyprolines – regulatory peptides with integrative action. *Integrativnaya fiziologiya = Integrative Physiology.* 2020;1(4):303–316. [In Russian]. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316
7. Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Structural and functional studies of peptides are the basis for the creation of new drugs. *Ekspериментal'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2015;78(S):6(2). [In Russian].
8. V'yunova T.V., Andreeva L.A., Shevchenko K.V., Shevchenko V.P., Myasoedov N.F. Synthesis and studies of simple glyprolines. *Neyrokhimiya = Neurochemistry.* 2016;33(3):230–237. [In Russian]. doi: 10.7868/S1027813316030134
9. Petrovsky A.K., Petrovskaya A.Yu., Kosenko M.V., Andreeva L.A., Smirnov N.A., Fedorov V.N. Adaptogenic activity of Semax and Selank: an experimental study. *Meditinskiy al'manakh = Medical Almanac.* 2017;46(1):114–118. [In Russian].
10. Sivandzade F., Alqahtani F., Cucullo L. Traumatic brain injury and blood-brain barrier (BBB): underlying pathophysiological mechanisms and the influence of cigarette smoking as a premorbid condition. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(8):2721. doi: 10.3390/ijms21082721
11. Mokretsova E.V., Tomilka G.S., Lebed'ko O.A., Koval'skii Yu.G., Yakusheva N.Yu., Shchupak A.Yu., Maleev V.V. The state of the oxidative status in patients with tick-borne rickettsiosis caused by *R. helionjiangensis* identified in the south of the Khabarovsk region. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal.* 2021;(4):20–23. [In Russian]. doi: 10.35177/1994-5191-2021-4-3
12. Sazonova E.N., Lebedko O.A., Tsymbalist N.A., Gusev I.A., Samarina E.Yu., Malofey Yu.B. The role of amino acid arginine and nitric oxide system in implementing cardioprotective effect of non-opioid analogue of leu-enkephalin in newborn albino rats after intrau-

References

terine hypoxia. *Russ. Op. Med. Jour.* 2020;9(4):e0401. doi: 10.15275/rusomj.2020.0404

13. Medik V.A., Tolmachev M.S., Fishman B.B. Statistics in medicine and biology: a guide. Vol. 1. Moscow: Meditsina, 2000. 412 p. [In Russian].

14. Slominsky P.A., Shadrina M., Kolomin T.A., Stavrovskaya A., Filatova E.V., Andreeva L.A., Illarionovskiy S., Myasoedov N.F. Peptides semax and selank affect the behavior of rats with 6-OHDA induced PD-like parkinsonism. *Dokl. Biol. Sci.* 2017;474(1):106–109. doi: 10.1134/S0012496617030048

15. Fleishman M.Yu., Tolstenok I.V., Innotent'ev A.A. Effects of peptide selank on oxidative stress in the brain and thin intestine of white rats on experimental model of traumatic brain injury. *Sibirskiy*

nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal. 2019;39(2):46–51. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190205

16. Krylov V.V., Puras Yu.V. Pathophysiological mechanisms of secondary brain damage in traumatic brain injury. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal.* 2013;18(4):4–7. [In Russian].

17. Yasyenyavskaya A.L., Samotruyeva M.A., Tsibizova A.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. The influence of glyprolines on lipid peroxidation in the hypothalamic and prefrontal areas of the brain under conditions of “social” stress. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2020;15(3):79–85. [In Russian]. doi: 10.17021/2020.15.3.79.85

Сведения об авторах:

Анна Александровна Колесникова, ORCID: 0000-0002-0783-9293; e-mail: anna-kostina-88@mail.ru

Юлия Борисовна Малофей, к.б.н., ORCID: 0000-0001-5698-3665, e-mail: malofey2009@mail.ru

Наталья Юрьевна Якушева, к.ф.н., ORCID: 0000-0003-1561-5465, e-mail: whiteout@mail.ru

Иван Владимирович Толстенюк, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0822-3431, e-mail: toiv@bk.ru

Ольга Викторовна Демидова, к.б.н., e-mail: zadvornaya.87@mail.ru

Людмила Александровна Андреева, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru

Николай Федорович Мясоедов, д.х.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Марина Юрьевна Флейшман, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9337-2801, e-mail: marfl@yandex.ru

Information about the authors:

Anna A. Kolesnikova, ORCID: 0000-0002-0783-9293; e-mail: anna-kostina-88@mail.ru

Yulia B. Malofey, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5698-3665, e-mail: malofey2009@mail.ru

Natalya Yu. Yakusheva, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0003-1561-5465, e-mail: whiteout@mail.ru

Ivan V. Tolstenok, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0822-3431, e-mail: toiv@bk.ru

Olga V. Demidova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3573-6918, e-mail: zadvornaya.87@mail.ru

Liudmila A. Andreeva, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru

Nikolai F. Myasoedov, doctor of chemical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru

Marina Yu. Fleishman, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9337-2801, e-mail: marfl@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.02.2022

После доработки 11.02.2022

Принята к публикации 21.02.2022

Received 07.02.2022

Revision received 11.02.2022

Accepted 21.02.2022

Оригинальное исследование / Research article

Влияние глипролинов на интенсивность перекисного окисления липидов в иммунокомпетентных органах крыс-самцов в условиях информационного стресса

А.Л. Ясенявская¹, Г.Н. Генатуллина¹, Л.А. Андреева², Н.Ф. Мясоедов², М.А. Самотруева¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 1

Резюме

Введение. Изучение различных аспектов стресс-реактивности иммунной системы организма наряду с поиском средств коррекции, характеризующихся иммунорегулирующими свойствами, является одним из актуальных направлений физиологии и фармакологии. В настоящее время особый интерес в практическом применении в качестве перспективных биорегуляторов представляют нейропептиды, относящиеся к группе глипролинов (зарегистрированный препарат «Селанк» и новые соединения Pro-Gly-Pro-Leu и Pro-Gly-Pro), в частности их влияние на процессы свободнорадикального окисления, а также способность восстанавливать изменения со стороны иммунной системы, в том числе формируемые в ответ на стресс. Цель исследования – изучение влияния глипролинов на интенсивность перекисного окисления липидов, активность каталазы в селезенке и тимусе крыс в условиях экспериментального информационного стресса. **Материал и методы.** Исследование выполнено на белых нелинейных крысах-самцах, на которых в течение 20 дней воспроизводили модель информационного стресса, основанную на формировании у животных поведения в многоальтернативном пищедобывательном лабиринте. Стандартными спектрофотометрическими методами определяли исходное содержание малонового диальдегида, скорость спонтанного и аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов, а также оценивали активность каталазы в гомогенате тимуса и селезенки экспериментальных животных. **Результаты.** В изучаемых стрессогенных условиях отмечалось усиление процессов липидной перекисной окислительной модификации. На фоне введения селанка, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu установлено уменьшение интенсивности процессов перекисного окисления липидов в гомогенатах ткани селезенки и тимуса крыс-самцов (снижение исходного уровня, скорости спонтанного и аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов). **Заключение.** Введение нейропептидов, относящихся к группе глипролинов (селанк, Pro-Gly-Pro-Leu и Pro-Gly-Pro), в условиях стресса информационного характера способствует снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов, что указывает на стресс-протекторное и иммунокорригирующее действие изучаемых веществ.

Ключевые слова: нейропептиды, глипролины, информационный стресс, селанк, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu, тимус, селезенка, перекисное окисление липидов, каталаза, малоновый диальдегид.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Генатуллина Г.Н., e-mail: genatullina@mail.ru

Для цитирования: Ясенявская А.Л., Генатуллина Г.Н., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Самотруева М.А. Влияние глипролинов на интенсивность перекисного окисления липидов в иммунокомпетентных органах крыс-самцов в условиях информационного стресса. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(2):51–57. doi: 10.18699/SSMJ20220208

Effect of gliprolines on lipid peroxidation rate in male rats' immunocompetent organs under conditions of information stress

A.L. Yasenyavskaya¹, G.N. Genatullina¹, L.A. Andreeva², N.F. Myasoedov²,
M.A. Samotrueva¹

¹ Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia
414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121

² National Research Center «Kurchatov Institute»
123182, Moscow, Academician Kurchatov sq., 1

Abstract

Introduction. The study of various aspects of the stress-reactivity of the body's immune system, along with the search for correction tools characterized by immunoregulatory properties, is one of the most relevant areas of physiology and pharmacology. Currently, neuropeptides belonging to the group of gliprolins (the registered drug "selank" and the new compounds Pro-Gly-Pro-Leu and Pro-Gly-Pro) are of particular interest in practical application as promising bioregulators, in particular their effects on the processes of free radical oxidation, as well as the ability to restore changes from the immune system, including those formed in response to stress. The aim of the study: was to study the effect of gliprolins on the intensity of lipid peroxidation, catalase activity in the spleen and thymus of male rats under experimental information stress. **Material and methods.** The study was performed on white nonlinear male rats on which the model of information stress, based on the formation of behavior in animals in a multi-alternative food-producing maze, was reproduced for 20 days. The initial content of malondialdehyde, the rate of spontaneous and ascorbate-dependent lipid peroxidation were determined by standard spectrophotometric methods, and the activity of catalase in the homogenate of the thymus and spleen of experimental animals was evaluated. **Results.** Under the studied stress conditions, an increase in peroxidation processes was noted. Against the background of the introduction of selank, Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro-Leu, the suppression of the intensity of lipid peroxidation processes in the homogenates of the spleen and thymus tissue of male rats was established (a decrease in the initial level, the rate of spontaneous and ascorbate-dependent lipid peroxidation). **Conclusions.** Injection of neuropeptides belonging to the group of gliprolins (selank, Pro-Gly-Pro-Leu and Pro-Gly-Pro) under informational stress conditions contributes to the suppression of the intensity of lipid peroxidation processes, which indicates the stress-protective and immunocorrective effect of the studied substances.

Key words: information stress, selank, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu, thymus, spleen, lipid peroxidation, catalase, malondialdehyde.

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

Correspondence author: Genatullina G.N., e-mail: genatullina@mail.ru

Citation: Yasenyavskaya A.L., Genatullina G.N., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Samotrueva M.A. Effect of gliprolines on lipid peroxidation rate in male rats' immunocompetent organs under conditions of information stress. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):51–57 [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220208

Введение

Изучение различных аспектов стресс-реактивности иммунной системы организма наряду с поиском средств коррекции, характеризующихся иммунорегулирующими свойствами, является одним из актуальных направлений физиологии и фармакологии [1–3].

Исследования последних десятилетий демонстрируют взаимосвязь иммуноопосредованных изменений, например, системного воспалительного ответа и окислительного стресса. Дальней-

шее изучение этой взаимосвязи может помочь в понимании основных патогенетических механизмов развития различных заболеваний, в основе которых лежит стресс, а также указать направление поиска фармакологических препаратов, способных прервать патологическую активность активных форм кислорода и, как следствие, окислительного стресса [4–8]. Актуальным направлением последних лет является изучение стресса информационного характера, обусловленного расширяющейся информационно-коммуникационной системы, появлением современных про-

граммных и технических средств, увеличением темпа и объема поступающей информации, наряду с ускорением потребностей жизни, а также техногенных изменений в окружающей среде. В настоящее время все большую актуальность приобретает изучение взаимосвязи между функционированием иммунной системы и воздействием стрессогенного воздействия, в частности чрезмерной информационной нагрузки, с целью исследования химических соединений в качестве стресс-протекторов и иммуномодуляторов [1, 5, 9–11]. Учитывая широкий спектр фармакологической активности, особенности механизмов действия, а также малую токсичность, особый интерес в практическом применении в качестве перспективных биорегуляторов представляют нейропептиды, относящиеся к группе глипролинов [12–16]. Одним из них является зарегистрированный препарат «Селанк» (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), способный оказывать антиоксидантное действие [17, 18]. Наряду с данным препаратом активно изучаются новые нейропептидные соединения из семейства глипролинов (Pro-Gly-Pro-Leu и Pro-Gly-Pro), в частности, исследуется их влияние на процессы свободнорадикального окисления, а также способность восстанавливать изменения со стороны иммунной системы, в том числе формируемые в ответ на стресс.

Целью исследования явилось изучение влияния глипролинов на интенсивность перекисного окисления липидов, активность каталазы в селезенке и тимусе крыс-самцов в условиях экспериментального информационного стресса.

Материал и методы

Все экспериментальные исследования, объектом которых являлись крысы-самцы в возрасте 6–8 мес., проводили в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил лабораторной практики» с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Эксперимент выполнялся на основании протокола Этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России № 8 от 24 ноября 2015 г. Животные были разделены на 5 групп ($n = 10$): группа «контроль» – интактные самцы, внутрибрюшинно получавшие в эквивалентном объеме воду для инъекций; группа «стресс» – животные, внутрибрюшинно получавшие в эквивалентном объеме воду для инъекций, и на которых в течение 20 дней воспроизводили модель информационного стресса, описанную в работах К.А. Никольской и др. [19, 20] и основан-

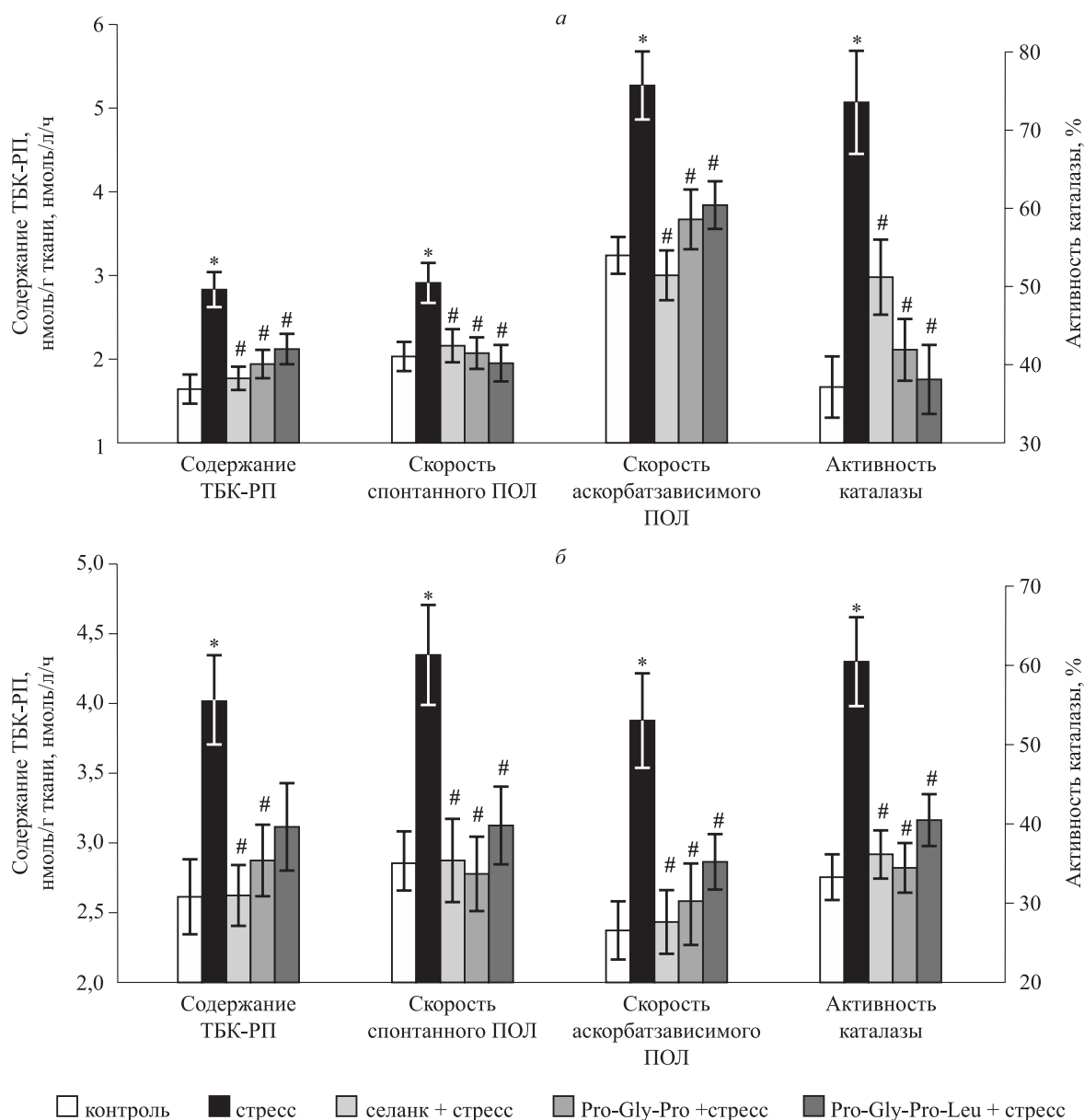
ную на формировании у животных поведения в многоальтернативном пищедобывательном лабиринте; и группы крыс, получавших внутрибрюшинно селанк, Pro-Gly-Pro-Leu и Pro-Gly-Pro в дозе 100 мкг/кг/сут на фоне стрессогенного воздействия.

В гомогенатах селезенки и тимуса спектрофотометрическим методом определяли содержание продуктов, образующих розовый триметинный комплекс при взаимодействии с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивные продукты, ТБК-РП); регистрировали три показателя – содержание ТБК-РП (нмоль ТБК-РП на 1 г ткани), скорость спонтанного ПОЛ (нмоль ТБК-РП на 1 л за 1 час инкубации с ТБК) и скорость аскорбатзависимого ПОЛ (нмоль ТБК-РП на 1 л за 1 час инкубации с ТБК и аскорбиновой кислотой). Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В (Россия) при длине волны 532 нм. Также определяли активность каталазы с применением метода, в основе которого лежит способность фермента расщеплять перекись водорода, образующую с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В при длине волны 410 нм, результаты представляли в процентах от контроля (пробы без гомогенатов) [21].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений, достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение

В условиях информационного стресса наблюдались статистически значимые изменения показателей ПОЛ в селезенке крыс (рисунк): содержание ТБК-РП в селезенке увеличивалось более чем на 40 % ($p < 0,01$), скорость спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ – соответственно на 30 % ($p < 0,05$) и 40 % ($p < 0,01$); также обнаружено повышение активности каталазы. У животных, получавших на фоне стресса селанк, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu, по сравнению с группой животных, подвергшихся только воздействию информационного стресса, отмечалось снижение уровня ТБК-РП на 37 % ($p < 0,01$), 31 % ($p < 0,05$) и 25 % ($p < 0,05$) соответственно, скорости



Интенсивность ПОЛ и активность каталазы в селезенке (а) и тимусе (б) крыс при информационном стрессе и в условиях введения нейропептидов. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы «контроль», # – группы «стресс»

Lipid peroxidation rates and catalase activity in rat spleen (a) and thymus (б) under information stress and under neuropeptide administration; * – $p < 0,05$ as compared to control group, # – $p < 0,05$ as compared to "stress" group

спонтанного ПОЛ на 30 % ($p < 0,05$), аскорбатзависимого ПОЛ – более чем на 40 % ($p < 0,01$), на 30 и 30 % ($p < 0,05$) соответственно. В сравнительном аспекте с группой «стресс» более чем на 20 % ($p < 0,05$) снизилась активность каталазы в условиях введения селанка, в среднем на 40 % ($p < 0,01$) – при введении Pro-Gly-Pro-Leu и Pro-Gly-Pro.

В тимусе крыс в условиях информационного стресса наблюдалось статистически значимое увеличение содержания ТБК-РП, скорости спон-

танного и аскорбатзависимого ПОЛ, а также активности каталазы. Воздействие исследуемых пептидов способствовало снижению данных показателей: уровень ТБК-РП уменьшался под влиянием селанка, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu на 35 % ($p < 0,01$), 28 % ($p < 0,05$) и 22 % ($p < 0,05$), скорость аскорбатзависимого и спонтанного ПОЛ – на 35 % ($p < 0,01$), 35 % ($p < 0,01$) и 30 % ($p < 0,05$) соответственно. Активность каталазы под действием нейропептидов снизилась в среднем на 40 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой животных, подверженных стрессу.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне экспериментального стрессогенного воздействия информационного характера происходит усиление процессов перекисидации в иммунокомпетентных органах (селезенка, тимус), что способствует развитию стресс-индуцированных функциональных нарушений со стороны иммунной системы. Введение нейропептидов, относящихся к группе глипролинов (селанк, Pro-Gly-Pro-Leu и Pro-Gly-Pro), в условиях стресса информационного характера способствует подавлению интенсивности процессов ПОЛ, что подтверждается снижением в гомогенатах ткани селезенки и тимуса крыс-самцов содержания ТБК-РП, скорости спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ и указывает на стресс-протекторное и иммунокорригирующее действие изучаемых веществ.

Список литературы

1. Теплый Д.Л., Горден М.В. Влияние эмоционально-болевого стресса на перекисное окисление липидов и относительную массу репродуктивных и иммунокомпетентных органов у молодых и старых крыс. *Успехи геронтол.* 2004; (14):044–047.
2. Касимова Е.Б., Бен М.М., Башкина О.А. Свободнорадикальный статус у пациентов с герпес-вирусной инфекцией. *Аллергол. и иммунол.* 2017;18(1):55.
3. Ясенявская А.Л., Сомотруева М.А., Лужнова С.А., Абдрешева Р.Ж. Влияние α -токоферола на поведение крыс в тесте «открытое поле» в условиях иммобилизационного стресса. *Международ. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2012;(12):64–66.
4. Bali A., Jaggi A.S. Preclinical experimental stress studies: protocols, assessment and comparison. *Eur. J. Pharmacol.* 2015;(746):282–292. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.10.017
5. Shi Y., Liu L., Yu Y., Long Y., Zheng H. Acidic amino acids: A new-type of enzyme mimics with application to biosensing and evaluating of antioxidant behavior. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2018;201:367–375. doi: 10.1016/j.saa.2018.05.024
6. Balmus I.M., Ciobica A., Antioch I., Dobrin R., Timofte D. Oxidative stress implications in the affective disorders: main biomarkers, animal models relevance, genetic perspectives, and antioxidant approaches. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016;2016:3975101. doi: 10.1155/2016/3975101
7. Сомотруева М.А., Сергалиева М.У., Ясенявская А.Л., Мажитова М.В., Теплый Д.Л., Кантемирова Б.И. Информационный стресс: причины, экспериментальные модели, влияние на организм. *Астрах. мед. ж.* 2015;10(4):25–30.
8. Попов С.С., Пашков А.Н., Шульгин К.К., Столярова А.О. Влияние препаратов, корригирующих уровень мелатонина, на степень перекисидации липидов, активность минотрансфераз и каталазы в крови больных хроническим алкогольным гепатитом. *Науч. ведомости БелГУ. Сер. Мед. Фармация.* 2014;4(175):69–73.
9. Сомотруева М.А., Тюренков И.Н., Теплый Д.Л., Лужнова С.А., Магомедов М.М. Выраженность иммунокорригирующих свойств фенотропила при применении в различные сроки относительно индукции иммуносупрессии. *Мед. иммунол.* 2009;11(6):567–570.
10. Сомотруева М.А., Ясенявская А.Л., Башкина О.А., Мясоєдов Н.Ф., Андреева Л.А. Глипролины как модуляторы иммунореактивности в условиях «социального» стресса. *Фармация и фармакол.* 2019;7(4):224–230. doi: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-224-230
11. Сомотруева М.А., Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х., Шпагина М.Ю. Влияние пептида АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на интенсивность перекисного окисления липидов в иммунокомпетентных органах в условиях «социального» стресса. *Фундаментальная и прикладная наука: новые вызовы и прорывы: сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф.; Петрозаводск, 26 января 2020 г. Петрозаводск: Новая Наука, 2020. С. 276–279.*
12. Скребицкий В.Г., Касян А.П., Поваров И.С., Кондратенко Р.В., Сломинский П.А. Нейропептидный препарат Селанк: биологическая активность и фундаментальные механизмы действия. *Нерв. болезни.* 2016;(4):52–57.
13. Петровский А.К., Петровская А.Ю., Косенко М.В., Андреева Л.А., Смирнов Н.А., Федоров В.Н. Адаптогенная активность семакса и селанка: экспериментальное исследование. *Мед. альм.* 2017;1(46):114–118.
14. Королева С.В., Мясоєдов Н.Ф. Физиологические эффекты селанка и его фрагментов. *Изв. РАН. Сер. биол.* 2019;(4):429–438. doi: 10.1134/S0002332919040076
15. Ясенявская А.Л., Сомотруева М.А., Мясоєдов Н.Ф., Андреева Л.А. Стресс-протекторное и иммуномодулирующее действие Семакса в условиях экспериментального информационного стресса. *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* 2019;(2):57–65. doi: 10.21626/vestnik/2019-2/06
16. Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х. Изучение психотропных эффектов семакса на различных моделях стресса. *Астрах. мед. ж.* 2017;12(1):72–81.
17. Ясенявская А.Л., Сомотруева М.А., Цибилова А.А., Мясоєдов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального»

стресса. *Астрах. мед. ж.* 2020; 15 (3): 79–85. doi: 10.17021/2020.15.3.79.85

18. Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х., Андреева Л.А., Самотруева М.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние нейропептидов АКГГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКГГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на состояние иммунной системы крыс при экспериментальной депрессии. *Астрах. мед. ж.* 2019;14(3):94–103. doi: 10.17021/2019.14.3.94.103

19. Никольская К.А. Системно-информационные аспекты познавательной деятельности позвоночных: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2010.

20. Никольская К.А. Эволюционные аспекты интеллекта позвоночных – может ли интеллект быть фактором, ограничивающим выбор среды обитания? *Исследовано в России*. 2005;8:1442–1500.

21. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ред. А.Н. Мионов. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

References

1. Teply D.L., Gorden M.V. Research of influence of stress immobilization on relative mass of reproductive and immunocompetent organs of young and old rats. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2004; (14):044–047. [In Russian].

2. Kasymova E.B., Ben M.M., Bashkina O.A. Free-radical status in patients with herpes virus infection. *Allergologiya i immunologiya = Allergy and Immunology*. 2017;18(1):55. [In Russian].

3. Yasenyavskaya A.L., Samotruева M.A., Luzhnova S.A., Abdresheva R.Zh. The effect of α -tocopherol on the behavior of rats in the “open field” test under conditions of immobilization stress. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*. 2012;(12):64–66. [In Russian].

4. Bali A., Jaggi A. S. Preclinical experimental stress studies: protocols, assessment and comparison. *Eur. J. Pharmacol.* 2015;(746):282–292. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.10.017

5. Shi Y., Liu L., Yu Y., Long Y., Zheng H. Acidic amino acids: A new-type of enzyme mimics with application to biosensing and evaluating of antioxidant behavior. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2018;201:367–375. doi: 10.1016/j.saa.2018.05.024

6. Balmus I.M., Ciobica A., Antioch I., Dobrin R., Timofte D. Oxidative stress implications in the affective disorders: main biomarkers, animal models relevance, genetic perspectives, and antioxidant approaches. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016;2016: 3975101. doi: 10.1155/2016/3975101

7. Samotruева M.A., Sergalievа M.U., Yasenyavskaya A.L., Mazhitova M.V., Teply D.L., Kantemirova B.I. Information stress: causes, experimental models, influence on organism. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2015;10(4):25–30. [In Russian].

8. Popov S.S., Pashkov A.N., Shulgin K.K., Stolyarova A.O. The effect of drugs that correct the level of melatonin on the degree of lipid peroxidation, the activity of aminotransferases and catalase in the blood of patients with chronic alcoholic hepatitis. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Scientific Statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2014;4(175):69–73. [In Russian].

9. Samotruева M.A., Tyurenkov I.N., Teply D.L., Luzhnova S.A., Magomedov M.M. Expression of immunocorrective effects of phenotropil at different terms of induced immunosuppression. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2009;11(6):567–570. [In Russian].

10. Samotruева M.A., Yasenyavskaya A.L., Bashkina O.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. Glyprolins as modulators of immunoreactivity in conditions of “social” stress. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2019;7(4):224–230. [In Russian]. doi: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-224-230.

11. Samotruева M.A., Yasenyavskaya A.L., Murtalievа V.Kh., Shpagina M.Yu. The effect of ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro peptide on the intensity of lipid peroxidation in immunocompetent organs under conditions of “social” stress. *Fundamental and applied science: new challenges and breakthroughs*: coll. art. Intern. scientific practical conf.; Petrozavodsk, Jan 26, 2020. Petrozavodsk: New Science; 2020.276–279. [In Russian].

12. Skrebitsky V.G., Kasyan A.P., Povarov I.S., Kondratenko R.V., Slominskii P.A. Biological activity and basic mechanisms of action of Selang – a neuro-peptide product. *Nervnye bolezni = Neurological Disorders*. 2016;(4):52–57. [In Russian].

13. Petrovsky A.K., Petrovskaya A.Yu., Kosenko M.V., Andreeva L.A., Smirnov N.A., Fedorov V.N. Adaptogenic activity of Semax and Selank: experimental research. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2017;1(46):114–118. [In Russian].

14. Koroleva S.V., Myasoedov N.F. Physiological effects of selank and its fragments. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya biologicheskaya = Bulletin of the Russian Academy of Sciences, Division of Biological Science*. 2019;(4):429–438. [In Russian]. doi:10.1134/S0002332919040076

15. Yasenyavskaya A.L., Samotruева M.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. Stress-protective and immunomodulatory effect of Semax under experimental informational stress. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik “Chelovek i yego zdorov'ye” = Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”*. 2019;(2):57–65. [In Russian]. doi:10.21626/vestnik/2019-2/06

16. Yasenyavskaya A.L., Murtalievа V.Kh. Study of psychotropic effects of semax on different models of stress. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017;12(1):72–81. [In Russian].

17. Yasyenyavskaya A.L., Samotrueva M.A., Tsibizova A.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. The influence of glyprolines on lipid peroxidation in the hypothalamic and prefrontal areas of the brain under conditions of "social" stress. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* = *Astrakhan Medical Journal*. 2020; 15 (3): 79–85. [In Russian]. doi:10.17021/2020.15.3.79.85
18. Yasyenyavskaya A.L., Murtalieva V.Kh., Andreeva L.A., Samotrueva M.A., Myasoedov N.F. Influence of neuropeptides ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro on the immune system of the rats under the experimental depression. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* = *Astrakhan Medical Journal*. 2019;14(3):94–103. [In Russian]. doi:10.17021/2019.14.3.94.103
19. Nikolskaya K.A. System-informational aspects of cognitive activity of vertebrates: abstract of thesis... doct. med. sci. Moscow, 2010. [In Russian].
20. Nikolskaya K.A. Evolutionary aspects of vertebrate intelligence – can intelligence be a factor limiting the choice of habitat? *Issledovano v Rossii* = *Researched in Russia*. 2005;8:1442–1500. [In Russian].
21. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Ed. A.N. Mironov. Moscow: Grif and K, 2012. 944 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Анна Леонидовна Ясенявская, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Гузель Наилевна Генатуллина, к.б.н., ORCID: 0000-0001-5417-4477, e-mail: genatullina@mail.ru.
Людмила Александровна Андреева, к.х.н., ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru
Николай Федорович Мясоедов, д.х.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0003-1294-102X,
e-mail: nfm@img.ras.ru
Марина Александровна Самотруева, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Information about the authors:

Anna L. Yasyenyavskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Guzel N. Genatullina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5417-4477, e-mail: genatullina@mail.ru
Lyudmila A. Andreeva, candidate of chemistry sciences, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru
Nikolai F. Myasoedov, doctor of chemistry sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-1294-102X,
e-mail: nfm@img.ras.ru
Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455,
e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 28.12.2021
Принята к публикации 01.02.2022

Received 28.12.2021
Accepted 01.02.2022

Оригинальное исследование / Research article

С-реактивный белок как индикатор полиморбидности у больных артериальной гипертензией

Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков

*ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Резюме

Цель исследования – изучить роль С-реактивного белка как индикатора полиморбидности у больных артериальной гипертензией. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное архивное исследование данных 1958 больных артериальной гипертензией I–II степени, II–III стадии, риск 2–3, находившихся на обследовании и лечении в клинике ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (г. Новосибирск). Выделено две группы пациентов в зависимости от концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови – нормальной и повышенной (> 5 мг/л). Проведен сравнительный анализ степени выраженности полиморбидности, а также клинико-лабораторных и биохимических параметров в выделенных группах. **Результаты.** Больные артериальной гипертензией с повышенными значениями С-реактивного белка имели более высокие показатели трансонологической и транссистемной полиморбидности, сопровождающиеся изменениями липидного, углеводного и пуринового обменов (снижением содержания холестерина липопротеинов высокой плотности, повышением концентрации глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови, увеличением индекса атерогенности), а также возрастанием содержания фибриногена в сыворотке крови. **Заключение.** Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови может служить биохимическим маркером полиморбидности у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: С-реактивный белок, артериальная гипертензия, полиморбидность, липиды, глюкоза, фибриноген.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Севостьянова Е.В., e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Для цитирования: Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я. С-реактивный белок как индикатор полиморбидности у больных артериальной гипертензией. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(2):58–64. doi: 10.18699/SSMJ20220209

C-reactive protein as an indicator of polymorbidity in patients with arterial hypertension

E.V. Sevostyanova, Yu.A. Nikolaev, I.M. Mitrofanov, V.Ya. Polyakov

*Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

Abstract

Aim of the study was to investigate the role of C-reactive protein as an indicator of multimorbidity in patients with arterial hypertension. **Material and methods.** A retrospective archival study of the data of 1958 patients with arterial hypertension who were examined and treated at the clinic of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk) was carried out. 2 groups of patients were allocated depending on the concentration of C-reactive protein in the blood serum: normal and elevated (> 5 mg/l). A comparative analysis of the severity of polymorbidity, as well as clinical, laboratory and biochemical parameters in the selected groups were carried

out. **Results.** It has been established that patients with arterial hypertension with elevated values of C-reactive protein had higher rates of transnosological and transsystemic polymorbidity, accompanied by changes in lipid, carbohydrate and purine metabolism (a decrease in high-density lipoprotein cholesterol, an increase in the concentration of glucose and uric acid in blood serum, an increase in the index atherogenicity), as well as an increase in the content of fibrinogen in the blood serum. **Conclusions.** The concentration of C-reactive protein in the blood serum can serve as a biochemical marker of polymorbidity in patients with arterial hypertension.

Key words: C-reactive protein, arterial hypertension, polymorbidity, lipids, glucose, fibrinogen.

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

Correspondence author: Sevostyanova E.V., e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Citation: Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya. C-reactive protein as an indicator of polymorbidity in patients with arterial hypertension. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):58–64. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220209

Введение

Наличие полиморбидности при артериальной гипертензии (АГ) является важнейшим фактором, значительно отягощающим течение основного и сопутствующих заболеваний, ухудшающим прогноз, затрудняющим лечение и снижающим качество жизни пациентов [1–3]. Высокая клиническая значимость полиморбидности (ПМ), необходимость ее оценки для разработки эффективных программ профилактики, лечения и реабилитации больных АГ с множественной сочетанной патологией определяют важность установки диагностических маркеров, предопределяющих риск ее развития. Вместе с тем до настоящего времени наряду с недостаточно выясненными механизмами формирования полиморбидности имеются лишь единичные работы по определению возможных клинико-лабораторных и биохимических маркеров – предикторов развития ПМ [4].

Среди сопутствующих заболеваний при АГ наиболее часто встречаются ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, подагра, остеоартроз и другие «метаболически обусловленные» заболевания, связанные, в том числе, с хроническим низкоинтенсивным системным воспалением [1–3]. Из литературных данных известно, что системное воспаление является фактором риска для большого количества хронических, преимущественно сердечно-сосудистых, заболеваний; в популяционных исследованиях и метаанализах выявлены устойчивые связи между уровнем воспалительных маркеров, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и С-реактивный белок (СРБ), в сыворотке крови и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертностью [5, 6]. Описывается влияние хронического воспаления и связанных с ним метаболических

нарушений на развитие так называемой «кардио-метаболической полиморбидности» [7].

Наличие отчетливой связи между многими хроническими заболеваниями и воспалением [8] позволило нам предположить его значимую роль в патогенезе полиморбидности при АГ и изучить некоторые маркеры воспаления в качестве индикаторов данного патологического состояния. Наиболее широко изученным и общедоступным в определении биомаркером воспаления является СРБ [9].

Целью настоящего исследования явилось изучение роли СРБ как индикатора полиморбидности у больных АГ.

Материал и методы

Проведено ретроспективное одномоментное исследование архивным методом, в которое включено 1958 мужчин и женщин в возрасте от 31 года до 92 лет, больных АГ I–II степени, II–III стадии и находившихся на обследовании и лечении в клинике ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ) (г. Новосибирск). Критерии исключения: острый коронарный синдром, острые воспалительные заболевания, тяжелая полиорганная недостаточность. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол его проведения одобрен этическим комитетом ФИЦ ФТМ. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Верификацию диагнозов осуществляли в условиях клиники с использованием современных методов клинической, функциональной и лабораторной диагностики. Учитывали все выявленные диагнозы в виде нозологических форм и классов Международной классификации болезней 10-го

пересмотра (МКБ-10). Транснозологическую полиморбидность оценивали по среднему количеству нозологий, соответствующих трехзначной рубрификации МКБ-10, транссистемную полиморбидность – по количеству пораженных систем.

Среди обследованных выделено две группы больных: в 1-ю вошли пациенты с нормальной концентрацией СРБ в сыворотке крови (≤ 5 мг/л, в среднем $3,58 \pm 0,02$ мг/л) ($n = 1614$), во 2-ю – лица с повышенным содержанием СРБ (> 5 мг/л, в среднем $21,64 \pm 1,83$) ($n = 344$). Их клинико-демографическая характеристика представлена в табл. 1, из которой видно, что обследованные 1-й и 2-й групп различались по возрасту и были сопоставимы по полу, величине системного артериального давления.

Всем пациентам проводили стандартизированное трехкратное измерение артериального давления по методу Короткова, определение роста и массы тела с расчетом индекса массы тела. Содержание СРБ, глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), мочевой кислоты, фибриногена в сыворотке крови измеряли на биохимическом анализаторе Konelab 30i (Thermo Clinical Labsystems, Финляндия). Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{триглицериды}) / 2,2$; индекс атерогенности – по формуле: $\text{индекс атерогенности} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$.

Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm SE$) или частоты случаев и встречаемости признака ($n, \%$). Для сравнительного анализа различий между величинами показателей в группах применяли критерий Стьюдента, между частотой встречаемости признаков – критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При сравнительном анализе клинических показателей у больных АГ в зависимости от концентрации СРБ в сыворотке крови выявлены статистически значимые различия по массе и индексу массы тела: у больных 2-й группы (с повышенным содержанием СРБ) они были больше, чем у лиц 1-й группы (с нормальными значениями СРБ). Также важным фактом представляется обнаружение значимого увеличения частоты встречаемости ожирения (на 7 %) и сахарного диабета (на 13 %) среди больных 2-й группы в сравнении с пациентами 1-й группы.

В рамках решения основной задачи исследования проведен анализ показателей полиморбидности в зависимости от концентрации СРБ в крови. Выявлено статистически значимое увеличение как транснозологической, так и транссистемной полиморбидности у больных 2-й группы по сравнению с лицами 1-й группы: индекс транснозологической полиморбидности у пациентов 2-й группы ($8,04 \pm 0,21$) было статистически зна-

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики пациентов с АГ с нормальным и повышенным содержанием СРБ

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with arterial hypertension with normal and elevated C-reactive protein content

Показатель	1-я группа (нормальное содержание СРБ)	2-я группа (повышенное содержание СРБ)	<i>p</i>
Количество мужчин, <i>n</i> (%)	852 (53)	170 (49)	0,2817
Количество женщин, <i>n</i> (%)	762 (47)	174 (51)	0,2817
Возраст, лет	$65,50 \pm 0,23$	$67,28 \pm 0,49$	0,0012
Рост, см	$165,83 \pm 0,22$	$164,59 \pm 0,50$	0,0201
Вес, кг	$82,78 \pm 0,50$	$85,88 \pm 0,99$	0,0079
Индекс массы тела, кг/м ²	$30,07 \pm 0,17$	$31,80 \pm 0,37$	$< 0,0001$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$142,26 \pm 0,61$	$143,44 \pm 1,43$	0,4265
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$88,18 \pm 0,35$	$88,62 \pm 0,77$	0,6054
Больные с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²), <i>n</i> (%)	732 (45)	179 (52)	0,0281
Больные сахарным диабетом, <i>n</i> (%)	363 (22)	120 (35)	$< 0,0001$

чимо ($p = 0,0001$), на 12 % выше, чем у больных в 1-й группе ($7,21 \pm 0,09$), индекс транссистемной полиморбидности – на 4 % (соответственно $3,99 \pm 0,07$ и $3,83 \pm 0,03$, $p = 0,0491$).

Проведено изучение структуры полиморбидности с определением основных классов заболеваний по МКБ-10. В обеих группах наиболее часто встречались заболевания системы кровообращения (в 100 % случаев), органов пищеварения (в 69–71 %), костно-мышечной системы (в 63–69 %) (табл. 2).

Сравнительный анализ структуры полиморбидности выявил значимые различия между группами с повышением частоты встречаемости заболеваний крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, у лиц 2-й группы (с повышенным содержанием СРБ). Обнаружены отчетливые тенденции к увеличению частоты встречаемости болезней кожи и подкожной клетчатки, а также болезней эндокринной системы и нарушений обмена веществ у пациентов 2-й группы в сравнении с больными 1-й группы ($p = 0,05$ и $p = 0,06$ соответственно).

Сравнительный анализ биохимических показателей, характеризующих особенности липидного, углеводного и пуринового обмена, по-

тенциально связанных с воспалением, показал следующее. В группе больных с повышенным содержанием СРБ отмечалось статистически значимое увеличение уровня фибриногена (на 17,9 %), снижение концентрации ХС ЛПВП (на 7,7 %), а также возрастание индекса атерогенности (на 6,2 %) по сравнению с больными с нормальным содержанием СРБ (табл. 3). Концентрация глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови обследованных 2-й группы значительно превышала величину соответствующих показателей больных 1-й группы (на 7,3 и 10,4 соответственно).

Обсуждение

В проведенном исследовании установлено увеличение степени как транссистемной, так и транснозологической полиморбидности у больных АГ с повышенным содержанием СРБ в крови, указывающее на связь формирования множественной патологии при АГ с наличием хронического воспаления. Полученные нами результаты подтверждаются выполненными в последние годы исследованиями, указывающими на возможную ассоциацию некоторых маркеров воспаления (IL-6, цистатина С, СРБ), с развитием

Таблица 2. Структура транссистемной полиморбидности больных АГ с нормальным и повышенным содержанием СРБ

Table 2. The structure of the transsystem polymorbidity in patients with artery hypertension with normal and elevated C-reactive protein content

Группа / класс МКБ-10	1-я группа (нормальное содержание СРБ)	2-я группа (повышенное содержание СРБ)	<i>p</i>
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99)	72 (4 %)	18 (5 %)	0,6322
Класс II. Новообразования (C00-D48)	95 (6 %)	21 (6 %)	0,9759
Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	31 (2 %)	14 (4 %)	0,0266
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90)	771 (48 %)	184 (53 %)	0,0619
Класс V. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)	53 (3 %)	14 (4 %)	0,5723
Класс VI. Болезни нервной системы (G00-G99)	79 (5 %)	20 (6 %)	0,5680
Класс IX. Болезни системы кровообращения (I00-I99)	1614 (100 %)	344 (100 %)	1,0000
Класс X. Болезни органов дыхания (J00-J99)	345 (21 %)	84 (24 %)	0,2432
Класс XI. Болезни органов пищеварения (K00-K93)	1119 (69 %)	243 (71 %)	0,6786
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-L99)	31 (2 %)	13 (4 %)	0,0560
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	1108 (69 %)	218 (63 %)	0,0662
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	892 (55 %)	201 (58 %)	0,3110

Таблица 3. Биохимические показатели крови больных АГ с нормальным и повышенным содержанием СРБ
Table 3. Blood biochemical parameters in patients with artery hypertension with normal and elevated C-reactive protein content

Показатель	1-я группа (нормальное содержание СРБ)	2-я группа (повышенное содержание СРБ)	<i>p</i>
Содержание фибриногена, г/л	3,40 ± 0,10	4,14 ± 0,23	0,0020
Содержание ОХС, ммоль/л	5,85 ± 0,03	5,51 ± 0,07	< 0,0001
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,99 ± 0,23	3,52 ± 0,08	0,3435
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26 ± 0,01	1,17 ± 0,04	0,0022
Содержание триглицеридов, ммоль/л	1,77 ± 0,03	1,79 ± 0,06	0,7552
Индекс атерогенности	3,90 ± 0,04	4,14 ± 0,11	0,0239
Содержание глюкозы, ммоль/л	5,05 ± 0,03	5,42 ± 0,09	< 0,0001
Содержание мочевой кислоты, ммоль/л	345,86 ± 2,67	381,77 ± 6,62	< 0,0001

общей полиморбидности, в частности при старении [10–12].

При обсуждении возможной связи воспаления с формированием полиморбидности при наличии сердечно-сосудистой патологии обосновано, прежде всего, рассматривать его патогенетическое влияние на формирование и рост атеросклеротических бляшек на стенках кровеносных сосудов [8], приводящие в дальнейшем к ишемии и нарушениям функции множественных органов. Известно, что в развитии атеросклероза, тесно связанного с АГ, а также других ассоциированных с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний хроническое воспаление играет ключевую роль [13–15]. Самые ранние стадии атерогенеза включают формирование очагов, которые содержат клетки (такие как макрофаги), вырабатывающие воспалительные факторы, а рост атеросклеротических бляшек считается хроническим воспалительным процессом [16]. Каскадные события, в конечном итоге приводящие к разрыву бляшек и ишемии, также связаны с воспалительными факторами, действующими локально внутри бляшек и на эндотелиальные клетки [16].

Другим важным механизмом поражения множественных органов и систем при хроническом воспалении может быть системное действие провоспалительных цитокинов. При хроническом системном воспалении в системный кровоток выделяются медиаторы воспаления, провоспалительные цитокины, белки острой фазы, лейкоциты и тромбоциты [17]. Системное взаимодействие провоспалительных цитокинов может происходить из-за «перелива», когда, продуцируясь в одном органе, они могут распространяться по системному кровотоку, действуя на другие органы и влияя на развитие или прогрессирование других воспалительных заболеваний [18].

Другими важными патогенетическими звеньями формирования полиморбидности при хроническом воспалении могут быть последствия тесной связи воспаления с развитием окислительного стресса, а также с нарушениями эндотелиальной функции [19, 20]. Многие провоспалительные цитокины (ФНО-α, IL-6, IL-1β) воздействуют непосредственно на сосудистую стенку, способствуя усилению эндотелиальной дисфункции (повышение выработки эндотелина-1 и снижение продукции NO) [17]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, является важным патогенетическим звеном развития множественных заболеваний. Таким образом, формирование полиморбидности при хроническом воспалении может быть связано с окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией, ведущими к нарушению кровоснабжения и функционирования многих органов и систем организма.

Полученные в нашем исследовании доказательства увеличения концентрации фибриногена в сыворотке крови больных АГ с повышенным содержанием СРБ, а также данные литературы, указывающие на тесную связь между воспалением и нарушениями гемостаза в виде гиперкоагуляции [20], позволяют обсуждать возможную роль гемостатических нарушений, сопряженных с хроническим воспалением, в формировании множественной патологии при наличии АГ.

Хроническое системное воспаление и окислительный стресс могут быть тесно связаны с развитием нарушений липидного и углеводного обмена [20]. В нашем исследовании выявлен ряд метаболических нарушений липидного, углеводного и пуринового обмена, укладывающийся в рамки метаболического синдрома и проявляющийся возрастанием индекса массы тела, снижением содержания ХС ЛПВП в крови и увеличением индекса атерогенности, гипергликемией,

гиперурикемией у лиц с повышенным содержанием СРБ в крови и повышенной полиморбидностью.

В настоящее время доказано, что метаболические факторы риска, входящие в состав метаболического синдрома, могут играть основополагающую роль в развитии сердечно-сосудистой полиморбидности. Так, например, установлено, что висцеральное ожирение в значительной мере увеличивает риск развития АГ, сахарного диабета 2 типа, атеросклеротических заболеваний. При висцеральном ожирении адипоциты, секретирующие такие биологически активные вещества, как эстрогены, ангиотензиноген, ФНО- α , интерлейкины, лептин, резистин, адипонектин, способны оказывать негативные сосудистые, метаболические, воспалительные и другие эффекты на сердечно-сосудистую систему [21].

Появляется все больше данных о том, что наличие метаболических нарушений может быть основой полиморбидности и в гастроэнтерологии. Выявлено, что основные составляющие метаболического синдрома – висцеральное ожирение, дислипидемия, тканевая инсулинорезистентность, АГ – тесно связаны с функциональным состоянием органов пищеварения. Установлена взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с гастроэнтерологическими заболеваниями (язвенной болезнью, хроническим гастродуоденитом, панкреатитом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника), а также целого ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата, эндокринной системы и нарушений обмена [21]. Таким образом, обнаруженные нами нарушения липидного, углеводного и пуринового метаболизма, являющиеся одновременно компонентами метаболического синдрома у больных АГ с повышенным содержанием СРБ, могут рассматриваться в качестве важных патогенетических звеньев при формировании множественной патологии у данных больных.

Заключение

Установлено, что больные АГ с повышенным содержанием СРБ имеют более высокие показатели как трансозонологической, так и транссистемной полиморбидности, более выраженные тромбогенные нарушения показателей гемостаза (в виде увеличения уровня фибриногена) и более выраженные нарушения липидного, углеводного и пуринового обмена по типу метаболического синдрома. Полученные данные позволяют рассматривать СРБ как лабораторный индикатор

полиморбидности. Выявление данного биохимического маркера полиморбидности у больных с сердечно-сосудистой патологией поможет прогнозировать и предотвратить развитие множественных заболеваний у больных АГ, существенно облегчить диагностику и лечение и улучшить прогноз.

Список литературы / References

1. Noh J., Kim H.C., Shin A., Yeom H., Jang S.Y., Lee J.H., Kim C., Suh I. Prevalence of comorbidity among people with hypertension: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2013. *Korean Circ. J.* 2016;46(5):672–680. doi: 10.4070/kcj.2016.46.5.672
2. Park C., Fang J., Hawkins N.A., Wang G. Comorbidity status and annual total medical expenditures in U.S. hypertensive adults. *Am. J. Prev. Med.* 2017;53(6S2):172–181. doi:10.1016/j.amepre.2017.07.014
3. Sum G., Salisbury C., Koh G.C., Atun R., Oldenburg B., McPake B., Vellakkal S., Lee J.T. Implications of multimorbidity patterns on health care utilisation and quality of life in middle-income countries: cross-sectional analysis. *J. Glob. Health.* 2019;9(2):020413. doi: 10.7189/jogh.09.020413
4. Ferreira G.D., Simões J.A., Senaratna C., Pati S., Timm P.F., Batista S.R., Nunes B.P. Physiological markers and multimorbidity: A systematic review. *J. Comorb.* 2018; 8(1):2235042X18806986. doi: 10.1177/2235042X18806986
5. Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G., Sarwar N., Wood A., Angleman S.B., Wensley F., Higgins J.P.T., Lennon L., Eiriksdottir G., ... Gudnason V. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med.* 2008;5(4):78. doi:10.1371/journal.pmed.0050078
6. Kaptoge S., Seshasai S.R., Gao P., Freitag D.F., Butterworth A.S., Borglykke A., Di Angelantonio E., Gudnason V., Rumley A., Lowe G.D., Jørgensen T., Danesh J. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *European Heart Journal.* 2014;35(9):578–589. doi:10.1093/eurheartj/eh367
7. Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2016;15(4):4–9. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-4-9
- Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Polymorbidity: specifics of co-development and concomitance of several diseases in one patient. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(4):4–9. [In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-4-9

8. Friedman E., Shorey C. Inflammation in multimorbidity and disability: An integrative review. *Health Psychol.* 2019;38(9):791–801. doi: 10.1037/hea0000749
9. Ridker P.M. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67:712–723. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.037
10. Stepanova M., Rodriguez E., Bircerdinc A., Baranova A. Age-independent rise of inflammatory scores may contribute to accelerated aging in multi-morbidity. *Oncotarget.* 2015;6(3):1414–1421. doi: 10.18632/oncotarget.2725
11. Schöttker B., Saum K.U., Jansen E.H., Hollecek B., Brenner H. Associations of metabolic, inflammatory and oxidative stress markers with total morbidity and multi-morbidity in a large cohort of older German adults. *Age Ageing.* 2016;45(1):127–135. doi: 10.1093/ageing/afv159
12. Garrafa E., Casnici N., Squazzoni F., Uberti D., Marengoni A. C-reactive protein, lipoprotein (a) and cystatin C levels increase with multimorbidity in older persons. *Eur. J. Intern. Med.* 2017;42:25–26. doi: 10.1016/j.ejim.2017.04.010
13. Ложкина Н.Г., Куимов А.Д., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Воспалительные маркеры и острый коронарный синдром. *Вестн. НГУ. Сер. Биол., клин. мед.* 2013;11(3):199–204.
- Lozhkina N.G., Kuimov A.D., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Inflammatory markers and acute coronary syndrome. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine.* 2013;11(3):199–204 [In Russian].
14. Geovanini G.R., Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin. Sci. (Lond).* 2018;132(12):1243–1252. doi: 10.1042/CS20180306
15. Raggi P., Genest J., Giles J.T., Rayner K.J., Dwivedi G., Beanlands R.S., Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis.* 2018;276:98–108. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014
16. Pant S., Deshmukh A., Gurumurthy G.S., Pothineni N.V., Watts T.E., Romeo F., Mehta J.L. Inflammation and atherosclerosis-revisited. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2014;19(2):170–178. doi:10.1177/1074248413504994
17. Kido T., Tamagawa E., Bai N., Suda K., Yang H.H., Li Y., Chiang G., Yatera K., Mukae H., Sin D.D., Van Eeden S.F. Particulate matter induces translocation of IL-6 from the lung to the systemic circulation. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2011;44(2):197–204. doi: 10.1165/rcmb.2009-0427OC
18. Hughes M.J., McGettrick H.M., Sapey E. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target. *Eur. Respir. Rev.* 2020;29(155):190102. doi: 10.1183/16000617.0102-2019
19. Incalza M.A., D’Oria R., Natalicchio A., Perini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul. Pharmacol.* 2018;100:1–19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005
20. Grandl G., Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin. Immunopathol.* 2018;40(2):215–224. doi: 10.1007/s00281-017-0666-5
21. Ефремов Л.И., Комисаренко И.А. Метаболический континуум и полиморбидность в гериатрии. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2014; 6(106):4–7.
- Efremov L.I., Komisarenko I.A. Metabolic continuum and polymorbidity in geriatrics. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2014;6(106):4–7. [In Russian].

Сведения об авторах:

Евгения Викторовна Севостьянова, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1132-3801, e-mail: luck.nsk@rambler.ru
Юрий Алексеевич Николаев, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru
Игорь Михайлович Митрофанов, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2032-9738, e-mail: mim@mail.ru
Владимир Яковлевич Поляков, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9606-2331, e-mail: vpolyakov15@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniya V. Sevostyanova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1132-3801, e-mail: luck.nsk@rambler.ru
Yuriy A. Nikolaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru
Igor M. Mitrofanov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2032-9738, e-mail: mim@mail.ru
Vladimir Ya. Polyakov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9606-2331, e-mail: vpolyakov15@mail.ru

Поступила в редакцию 14.02.2022
 Принята к публикации 26.02.2022

Received 14.02.2022
 Accepted 26.02.2022