

ISSN 2542-1174



**JOURNAL**

**of SIBERIAN**

**MEDICAL**

**SCIENCES**

**1**  
**2019**

**OPEN  
ACCESS**

# JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Volume 1 (2019)

**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА****Маринкин И.О.**, проф. (Россия)**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР****Поспелова Т.И.**, проф. (Россия)**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА****Кузнецова В.Г.**, проф. (Россия)**Савченко С.В.**, проф. (Россия)**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ****Максимова Е.А.** (Россия)**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Афтанас Л.И.**, акад. РАН (Россия)  
**Бородин Ю.И.**, акад. РАН (Россия)  
**Вагенленер Ф.**, проф. (Германия)  
**Власов В.В.**, акад. РАН (Россия)  
**Воевода М.И.**, акад. РАН (Россия)  
**Громб С.**, проф. (Франция)  
**Дорофеев С.Б.**, канд. мед. наук (Россия)  
**Дыгай А.М.**, акад. РАН (Россия)  
**Жданов В.В.**, проф. (Россия)  
**Мюир Х.А.**, проф. (США)  
**Нильсон П.М.**, проф. (Швеция)  
**Ружичка Т.**, проф. (Германия)  
**Семенов В.М.**, проф. (Беларусь)  
**Федерико М.**, проф. (Италия)  
**Черных Е.Р.**, акад. РАН (Россия)  
**Шайдаров М.З.**, проф., чл.-кор. НАН РК  
(Казakhstan)  
**Шкурупий В.А.**, акад. РАН (Россия)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Биттер И.**, проф. (Венгрия)  
**Бьерклунд Йохансен Т.Е.**, проф. (Норвегия)  
**Галицкий Ф.А.**, проф. (Казakhstan)  
**Генералов И.И.**, проф. (Беларусь)  
**Зонова Е.В.**, проф. (Россия)  
**Карабинцева Н.О.**, проф. (Россия)  
**Климонтон В.В.**, проф. (Россия)  
**Ковынев И.Б.**, проф. (Россия)  
**Кондюрина Е.Г.**, проф. (Россия)  
**Кохно В.Н.**, проф. (Россия)  
**Краснов В.А.**, проф. (Россия)

**CHAIR OF EDITORIAL COUNCIL****Marinkin I.O.**, Prof. (Russia)**EDITOR-IN-CHIEF****Pospelova T.I.**, Prof. (Russia)**DEPUTIES EDITOR-IN-CHEF****Kuznetsova V.G.**, Prof. (Russia)**Savchenko S.V.**, Prof. (Russia)**EXECUTIVE SECRETARY****Maksimova E.A.** (Russia)**EDITORIAL COUNCIL**

**Aftanas L.I.**, Academician of RAS (Russia)  
**Borodin Yu.I.**, Academician of RAS (Russia)  
**Wagenlehner F.**, Prof. (Germany)  
**Vlasov V.V.**, Academician of RAS (Russia)  
**Voevoda M.I.**, Academician of RAS (Russia)  
**Gromb S.**, Prof. (France)  
**Dorofeev S.B.**, Cand. Sci. (Med.) (Russia)  
**Dygay A.M.**, Academician of RAS (Russia)  
**Zhdanov V.V.**, Prof. (Russia)  
**Muir H.A.**, Prof. (USA)  
**Nilsson P.M.**, Prof. (Sweden)  
**Ruzicka T.**, Prof. (Germany)  
**Semenov V.M.**, Prof. (Belarus)  
**Federico M.**, Prof. (Italy)  
**Chernykh E.R.**, Academician of RAS (Russia)  
**Shaydarov M.Z.**, Prof., Corresponding Member of NAS RK  
(Kazakhstan)  
**Shkurupiy V.A.**, Academician of RAS (Russia)

**EDITORIAL BOARD**

**Bitter I.**, Prof. (Hungary)  
**Bjerklund Johansen T.E.**, Prof. (Norway)  
**Galitsky F.A.**, Prof. (Kazakhstan)  
**Generalov I.I.**, Prof. (Belarus)  
**Zonova E.V.**, Prof. (Russia)  
**Karabinceva N.O.**, Prof. (Russia)  
**Klimontov V.V.**, Prof. (Russia)  
**Kovynev I.B.**, Prof. (Russia)  
**Kondyurina E.G.**, Prof. (Russia)  
**Kohno V.N.**, Prof. (Russia)  
**Krasnov V.A.**, Prof. (Russia)

---

**Кривцова Л.А.**, проф. (Россия)  
**Кульчавеня Е.В.**, проф. (Россия)  
**Логвинов С.В.**, проф. (Россия)  
**Мадонов П.Г.**, проф. (Россия)  
**Надеев А.П.**, проф. (Россия)  
**Новоселов В.П.**, проф. (Россия)  
**Овчинников А.А.**, проф. (Россия)  
**Осипенко М.Ф.**, проф. (Россия)  
**Петрек М.**, проф. (Чехия)  
**Потеряева Е.Л.**, проф. (Россия)  
**Соколова Т.М.**, проф. (Россия)  
**Хрянин А.А.**, проф. (Россия)  
**Чернов М.Ф.**, проф. (Япония)  
**Черных В.В.**, проф. (Россия)  
**Чикинев Ю.В.**, проф. (Россия)  
**Шпагина Л.А.**, проф. (Россия)  
**Яхонтов Д.А.**, проф. (Россия)

---

#### **УЧРЕДИТЕЛЬ**

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52  
Тел./факс: +7 (383) 222-32-04  
E-mail: [rector@ngmu.ru](mailto:rector@ngmu.ru)  
Web: [www.ngmu.ru](http://www.ngmu.ru)

---

#### **АДРЕС РЕДАКЦИИ**

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52  
Тел./факс: +7 (383) 229-10-82  
E-mail: [mos@ngmu.ru](mailto:mos@ngmu.ru)  
Web: <http://jsms.ngmu.ru>

**Krivtsova L.A.**, Prof. (Russia)  
**Kulchavenya E.V.**, Prof. (Russia)  
**Logvinov S.V.**, Prof. (Russia)  
**Madonov P.G.**, Prof. (Russia)  
**Nadeev A.P.**, Prof. (Russia)  
**Novoselov V.P.**, Prof. (Russia)  
**Ovchinnikov A.A.**, Prof. (Russia)  
**Osipenko M.F.**, Prof. (Russia)  
**Petrek M.**, Prof. (Czechia)  
**Poteryaeva E.L.**, Prof. (Russia)  
**Sokolova T.M.**, Prof. (Russia)  
**Hryanin A.A.**, Prof. (Russia)  
**Chernov M.F.**, Prof. (Japan)  
**Chernykh V.V.**, Prof. (Russia)  
**Chikinev Yu.V.**, Prof. (Russia)  
**Shpagina L.A.**, Prof. (Russia)  
**Yahontov D.A.**, Prof. (Russia)

---

#### **FOUNDER**

Novosibirsk State Medical University  
Address: 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia  
Tel./fax: +7 (383) 222-32-04  
E-mail: [rector@ngmu.ru](mailto:rector@ngmu.ru)  
Web: [www.ngmu.ru](http://www.ngmu.ru)

---

#### **EDITORIAL OFFICE ADDRESS**

Novosibirsk State Medical University  
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia  
Tel./fax: +7 (383) 229-10-82  
E-mail: [mos@ngmu.ru](mailto:mos@ngmu.ru)  
Web: <http://jsms.ngmu.ru>

---



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

- Связь изменений относительной длины теломер в течение пятнадцати лет с маркерами возрастных изменений сердечно-сосудистой системы у лиц среднего возраста по результатам исследования питания и рака в Мальмё (Швеция)**  
Нильсон П.М., Дальман Д., Меландер О.
- Состояние овариального резерва у пациенток с функциональными кистами яичников**  
Волченко Д.А., Тихоновская О.А., Петров И.А., Логвинов С.В., Мунгалова А.Д.
- Оценка пролиферативных и антипролиферативных свойств клеток эндометрия при его гиперплазии, ассоциированной с хроническим эндометритом**  
Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Семенов Ю.А.
- Эпидемиологические аспекты и вопросы профилактики клещевого энцефалита**  
Проворова В.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Бурмистрова Т.Г., Тикунова Н.В., Кузнецова В.Г., Евстропов А.Н.
- Адаптационный статус пациентов с бронхиальной астмой при наличии гипертонической болезни как коморбидной патологии**  
Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Смирнова И.Н.
- Оценка состояния адаптационных реакций и качества жизни у больных различных профессий в остром периоде инсульта**  
Яшникова М.В., Потеряева Е.Л., Доронин Б.М., Вишнякова Т.А.
- Экспрессия факторов паракринной регуляции в яичниках крыс при коррекции экспериментальных функциональных кист яичников**  
Волченко Д.А., Тихоновская О.А., Мустафина Л.Р., Логвинов С.В.
- Стигма и дискриминация в отношении людей, живущих с ВИЧ: взгляд студентов-медиков**  
Хрянин А.А., Решетников О.В., Боcharова В.К., Шпикс Т.А., Русских М.В., Евстропов А.Н., Маринкин И.О.
- Особенности гендерной идентичности, защитных механизмов и семейного климата у больных шизофренией**  
Овчинников А.А., Султанова А.Н., Радченко Д.С., Сычева Т.Ю., Климова И.Ю., Лобастов Р.Л.
- Изучение профилактического воздействия липидной фракции из морской зеленой водоросли *Ulva lactuca* на состав жирных кислот фосфолипидных фракций мембран эритроцитов**  
Кущнерова Н.Ф., Момот Т.В., Фоменко С.Е., Спрыгин В.Г.
- Ассоциация полиморфизмов промоторных участков генов *MMP2*, *MMP3* и *MMP9* с факторами сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом**  
Омельченко В.О., Лetyагина Е.А., Шевченко А.В., Коненков В.И., Пospelова Т.И., Королев М.А.
- Исследование механизмов ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и обструктивным апноэ во сне**  
Яковлев А.В., Пономарев С.В., Рябиков А.Н., Яковлева Н.Ф.
- 4 Change in relative telomere length over fifteen years is associated with markers of cardiovascular ageing in middle-aged subjects – the Malmö Diet and Cancer Study, Sweden**  
Nilsson P.M., Dahlman D., Melander O.
- 18 The state of ovarian reserve in patients with functional ovarian cysts**  
Volchenok D.A., Tikhonovskaya O.A., Petrov I.A., Logvinov S.V., Mungalova A.D.
- 28 Evaluation of the proliferative and antiproliferative properties of endometrial cells during its hyperplasia associated with chronic endometritis**  
Kazachkova E.A., Zatvornitskaya A.V., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., Semenov Yu.A.
- 36 Epidemiological aspects and prevention of tick-borne encephalitis**  
Provorova V.V., Krasnova E.I., Hohlova N.I., Burmistrova T.G., Tikunova N.V., Kuznetsova V.G., Evstropov A.N.
- 49 Adaptive status of patients with bronchial asthma in the presence of hypertension as comorbid pathology**  
Zaripova T.N., Antipova I.I., Smirnova I.N.
- 59 The assessment of the state of adaptation responses and quality of life in patients of various professions in the acute period of stroke**  
Yashnikova M.V., Poteryaeva E.L., Doronin B.M., Vishnyakova T.A.
- 67 Expression of paracrine regulation factors in rat's ovaries when correcting experimental functional ovarian cysts**  
Volchenok D.A., Tikhonovskaya O.A., Mustafina L.R., Logvinov S.V.
- 78 Stigma and discrimination against people living with HIV: the view of medical students**  
Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., Bocharova V.K., Shpiks T.A., Russkikh M.V., Evstropov A.N., Marinkin I.O.
- 88 Characteristics of gender identity, defense mechanisms and family climate in patients with schizophrenia**  
Ovchinnikov A.A., Sultanova A.N., Radchenko D.S., Sycheva T.Yu., Klimova I.Yu., Lobastov R.L.
- 98 The study of the preventive effects of the lipid fraction from the marine green alga *Ulva lactuca* on the fatty acid composition of phospholipid fractions of erythrocyte membranes**  
Kushnerova N.F., Momot T.V., Fomenko S.E., Sprygin V.G.
- 109 Association of polymorphisms in the promoter regions of *MMP2*, *MMP3* and *MMP9* genes with cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis**  
Omelchenko V.O., Letyagina E.A., Shevchenko A.V., Konenkov V.I., Pospelova T.I., Korolev M.A.
- 119 Research of mechanisms of myocardial remodelling of the left ventricle in patients with metabolic sleep obstructive apnea syndrome**  
Yakovlev A.V., Ponomarev S.V., Ryabikov A.N., Yakovleva N.F.

## Связь изменений относительной длины теломер в течение пятнадцати лет с маркерами возрастных изменений сердечно-сосудистой системы у лиц среднего возраста по результатам исследования питания и рака в Мальмё (Швеция)

Нильсон П.М., Дальман Д., Меландер О.

Университет Лунда, Университетская больница Сконе (Мальмё, Швеция)

## Change in relative telomere length over fifteen years is associated with markers of cardiovascular ageing in middle-aged subjects – the Malmö Diet and Cancer Study, Sweden

Nilsson P.M., Dahlman D., Melander O.

Lund University, Skåne University Hospital (Malmö, Sweden)

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Проанализировать связь между длительными изменениями относительной длины теломер (ОДТ) и отдельными маркерами возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, такими как инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, пульсовое давление или прием антигипертензивных препаратов (АГП) за 15-летний период наблюдения.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 332 пациента среднего возраста с ИМ в анамнезе. ОДТ крови при первичном обследовании и спустя 15 лет определялась методом количественной ПЦР. Для сравнения логарифмического распределения ОДТ на начальном и финальном этапах исследования использовался z-тест. Разница ( $\Delta z$ -оценка) рассчитывалась для каждого больного как маркер относительного изменения длины теломер за 15 лет. Множественный регрессионный анализ проводился с  $\Delta z$ -оценкой как зависимой переменной; независимыми переменными являлись возраст, пол, исходный уровень ОДТ и клинические маркеры возрастных изменений сердечно-сосудистой системы.

**Результаты.** Установлено, что исходно  $\Delta z$ -оценка ОДТ независимо связана как со случаями (дебютными/повторными) ИМ ( $p < 0.039$ ), так и с приемом АГП ( $p < 0.015$ ) на момент начала исследования. У лиц с ИМ в анамнезе или принимающих АГП наблюдалось большее снижение z-оценки для ОДТ за период исследования, что свидетельствует о более высокой степени укорочения теломер.

**Заключение.** Изменения ОДТ (их истощение) крови являются потенциальным маркером возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, что подтверждается наличием значимой и независимой корреляционной связи между  $\Delta z$ -оценкой и дебютным/повторным ИМ, а также исходным приемом АГП, являющимися признаками многолетней гипертензии, требующей лечения.

**Ключевые слова:** антигипертензивные препараты, возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, когорта, эпидемиология, инфаркт миокарда, теломеры.

### ABSTRACT

**Objective.** To analyse the association between long-term changes in relative telomere length (RTL) and selected markers of cardiovascular ageing such as history of myocardial infarction (MI), pulse pressure or usage of antihypertensive (AHT) drugs during 15 years of follow-up.

**Subjects and methods.** 332 middle-aged subjects were recruited from a population-based, case-control study of patients with MI. RTL in blood at baseline and after 15 years of follow-up was investigated through quantitative PCR. Z-statistics was used to compare the log-distribution of RTL at baseline and at follow-up, respectively. The difference ( $\Delta z$ -score) was calculated for each individual as a marker of relative change in telomere length over 15 years. Multiple regression analysis was used with  $\Delta z$ -score as dependent variable, and age, sex, RTL at baseline, and clinical markers of cardiovascular ageing as independent variables.

Поступила 12.12.2018  
Принята 15.12.2018

\*Автор, ответственный за переписку  
Нильсон П.М.: Университет Лунда, Jan Waldenströms gata, 15, 5-й этаж,  
университетская больница Сконе, S-205 02, Мальмё, Швеция.  
E-mail: Peter.Nilsson@med.lu.se

Received 12.12.2018  
Accepted 15.12.2018

\*Corresponding author  
Nilsson Peter M.: Lund University, Jan Waldenströms gata, 15, 5<sup>th</sup> floor, Skåne  
University Hospital, S-205 02, Malmö, Sweden.  
E-mail: Peter.Nilsson@med.lu.se

Results. We found that  $\Delta z$ -score of RTL was independently associated with both total (prevalent/incident) MI ( $p < 0.039$ ) and usage of AHT drugs ( $p < 0.015$ ) at baseline. Subjects with MI or on AHT drugs showed a greater reduction in the z-score for RTL during follow-up, implying a higher degree of telomere shortening.

Conclusion. Changes in blood relative telomere attrition (RTL) is a potential marker of cardiovascular ageing, as illustrated by significant and independent associations between  $\Delta z$ -score and prevalent/incident MI, as well as with baseline usage of antihypertensive drugs — a marker of longstanding hypertension in need of treatment.

**Keywords:** antihypertensive drugs, cardiovascular ageing, cohort, epidemiology, myocardial infarction, telomere.

## ВВЕДЕНИЕ

Теломеры формируют конечный сегмент хромосомной спирали, играя важную роль в защите концов хромосом при репликации клеток [1]. Длина теломер в первую очередь регулируется генетическими факторами [2], существуют также и некоторые другие факторы, влияющие на длину теломер или активность регулирующего фермента — теломеразы [3]. До настоящего времени эпидемиологическое изучение связи теломер с хроническими заболеваниями основывалось главным образом на перекрестных исследованиях. Например, в ряде обсервационных исследований обнаружена связь коротких теломер с артериальной гипертензией и пульсовым давлением [4, 5], диабетом 2-го типа [6, 7], инсулинорезистентностью [8] и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с риском ишемической болезни сердца (ИБС) [9–11], инсультом [12] и аневризмой брюшной аорты [13]. Это может быть обусловлено ожирением, хроническим воспалением или нездоровым образом жизни [14]. Вместе с тем полученные данные достаточно противоречивы; кроме того, предыдущие исследования редко строились на долгосрочных наблюдениях за связью изменений относительной длины теломер (ОДТ) и маркеров возрастных изменений сердечно-сосудистой системы.

Очевидно, что результаты перекрестных исследований ОДТ не дают полной картины происходящих с течением времени изменений теломер, связанных с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По этой причине для сравнения скорости истощения теломер у пациентов с различным сердечно-сосудистым риском требуются долговременные исследования, которые до сих пор редко проводятся и потому являются крайне востребованными [15]. В некоторых исследованиях ранее было показано, что у 15–25 % пациентов длина теломер со временем увеличивалась [16–18], что может быть связано с повышением активности теломеразы или влиянием изменения длины теломер в различных субпопуляциях мононуклеаров либо с методологическими погрешностями этих исследований. Следу-

## INTRODUCTION

Telomeres form the end segment of the chromosomal helix and are of importance for end-protection during cell replication [1]. The telomere length is primarily regulated by genetic factors [2], but also some environmental factors have been shown to influence telomere length or activity of telomerase, the regulating enzyme [3]. So far, epidemiological research on telomere biology in relation to chronic disease conditions has mostly been based on cross-sectional studies. For example, in a number of observational studies it has been documented that short telomeres or the genetics regulating telomeres are associated with hypertension and pulse pressure [4, 5], type 2 diabetes [6, 7], insulin resistance [8], and cardiovascular disease manifestations, e.g. risk of coronary heart disease [9–11], stroke [12] and abdominal aortic aneurysm [13]. This could be due to the association with intermediate phenotypes such as obesity or chronic inflammation, or to the influence of a less healthy lifestyle [14]. However, some of the findings have also been contradictory, and previous studies did rarely include a long-term follow-up for determination of changes in relative telomere length (RTL) in relation to markers of cardiovascular ageing.

Cross-sectional data on measurements of telomere length are obviously not enough to evaluate the full importance of time-dependant changes according to telomere biology which are associated with cardiovascular risk. Therefore it takes longitudinal studies to compare the telomere attrition rate over time in defined subjects at varying cardiovascular risk, so far not often reported and therefore asked for [15]. In some studies it was previously shown that 15–25 % of screened subjects might even increase their telomere length over time [16–18], maybe caused by an increased activity of telomerase or the influence of shifting telomere length in different sub-populations of mononuclear cells, or even represent an artefact due to methodological shortcomings. The influence of cardiovascular drugs on telomere biology and related changes should also

ет также изучить влияние сердечно-сосудистых препаратов (например, антигипертензивных или гиполипидемических) на биологию теломер и происходящие с ними изменения [19].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ связи между длительным истощением теломер и некоторыми маркерами возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, такими как инфаркт миокарда в анамнезе, пульсовое давление или применение антигипертензивных препаратов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки истощения теломер за 15-летний период мы использовали данные по подгруппе пациентов, участвовавших в исследовании Malmö Diet Cancer – Cardiovascular Cohort (MDC-CC). В исследовании приняло участие 6103 чел. Первоначальное обследование проходило в 1991–1994 гг. в г. Мальмё (Швеция). Описание первоначального скринингового обследования было опубликовано в [20, 21], включая данные о посещаемости, характеристике лиц, не вошедших в выборку, а также методике исследования и самостоятельно заполняемом опроснике. В период с 2007 по 2009 г. в отделении клинических исследований университетской больницы в Мальмё было проведено повторное обследование лиц, участвовавших в первичном обследовании, которое позволило отобрать подгруппы пациентов для взятия проб крови, определения факторов риска и оценки истории болезни.

Из участников MDC-CC была сформирована группа из 714 чел., в которую вошли 88 больных с ИМ, произошедшим до первичного обследования; 198 чел., у которых ИМ развился после первичного обследования (до 31 декабря 2006 г.), и 458 чел. без ИМ (контрольная группа) за 15-летний период. Ниже описывается, как подтверждался диагноз ИМ.

Образцы крови испытуемых также использовались для перекрестного исследования связей между длиной теломер (на основе количественной ПЦР) после экстракции ДНК и различных факторов риска ССЗ [22]. Однако для первой публикации использовались только данные по контрольной группе пациентов, не перенесших ИМ. Кроме того, в ходе совместного генетического исследования использовались образцы 226 пациентов с ИМ из числа участников MDC-CC (155 мужчин и 71 женщина) и 444 чел. без ИМ (306 мужчин и 138 женщин). Возраст составлял 48–68 лет (в среднем — 61 год) [23].

be further explored, e.g. antihypertensive or lipid-lowering drugs [19].

### AIM OF THE RESEARCH

To analyse the association between long-term telomere attrition and selected markers of cardiovascular ageing such as history of myocardial infarction, pulse pressure or usage of antihypertensive drugs.

### MATERIALS AND METHODS

We used data from a subgroup of the Malmö Diet Cancer – Cardiovascular Cohort (MDC-CC) for the determination of telomere attrition during 15 years of follow-up. The MDC-CC was a population-based study ( $n = 6\ 103$ ) with a baseline investigation carried out in 1991 to 1994 in the city of Malmö, Sweden. Descriptions of the baseline screening have previously been published in full detail [20, 21], including data on attendance rate, characteristics of non-attendees, as well as methodologies and the self-administered questionnaire used. During the period 2007 to 2009 a re-screening examination of former MDC-CC subjects has taken place at the Clinical Research Unit at the University Hospital in Malmö, providing the opportunity to select sub-groups of subjects for blood sampling, determination of risk factors and evaluation of medical history during the follow-up.

Within the MDC-CC we established a case-control cohort ( $n = 714$ ) with cases of myocardial infarction (MI) prior to the baseline exam, “prevalent MI” ( $n = 88$ ), cases of MI which occurred after the baseline exam until December 31<sup>st</sup> 2006, “incident MI” ( $n = 198$ ), representing a total of unique 256 individuals with prevalent and/or incident MI, and control subjects free from MI prior to the baseline exam and during follow-up until December 31<sup>st</sup> 2006 ( $n = 458$ ). The retrieval of MI case status is described below.

Blood samples from these subjects were also used for a collaborative study in order to investigate cross-sectional associations between telomere length (based on quantitative PCR) after DNA extraction and various cardiovascular risk factors [22]. However, only data from the non-MI controls were used for the first publication. In addition, the study material for a collaborative genetic study based on MDC-CC subjects consisted of 226 cases of myocardial infarction (155 men and 71 women) and 444 controls (306 men and 138 women). The age span of both the controls and MI patients was 48–68 years (mean 61) [23].

У 256 чел., перенесших ИМ до 2007 г., и 458 чел. без ИМ из контрольной группы были отобраны 332 чел. для повторного обследования (83 с ИМ и 249 без ИМ). У них длина теломер была измерена вторично (после первичного обследования лиц с ССЗ из числа участников MDC-CC прошло в среднем 15.7 года (SD: 0.8)). Затем скорость истощения теломер была проанализирована относительно трех маркеров возрастных изменений сердечно-сосудистой системы: 1) ИМ в анамнезе; 2) сведения пациентов об использовании АГП на момент начала обследования; 3) пульсовое давление (мм рт. ст.) на момент начала обследования как показатель жесткости артериальной стенки.

Исследование было одобрено региональным комитетом по этике в Лунде (LU 51-90, с дополнительным одобрением повторного исследования в рамках MDC-CC, начиная с 2007 г.)

#### *Регистрация случаев инфаркта миокарда*

Процедура установления ИМ уже была подробно описана ранее [23]. ИМ определялся как летальный или нелетальный, или смерть, вызванная ИБС. Случаи ИМ подтверждались с помощью выявления 10-значного персонального идентификационного номера каждого шведского гражданина в двух реестрах: шведском реестре выписанных больных (ШРВБ) и шведском реестре причин смерти (ШРПС). ИМ определялся на основе Международной классификации болезней 9-го и 10-го пересмотров (МКБ-9 и МКБ-10 — коды I21 и I25) в ШРВБ или ШРПС соответственно или смерти вследствие ИБС — коды 412 и 414 (МКБ-9) или I22–I23 и I25 (МКБ-10) в ШРПС. Классификация исходов с использованием этих реестров была предварительно подтверждена [24]. Исследование проходило до 31 декабря 2006 г.

#### *Лабораторные методы: измерение длины теломер*

Первичное обследование: образцы крови в исследовании MDC-CC были получены в 1991–1994 г., фракции гранулоцитов хранились замороженными. Извлечение ДНК из биологических образцов мононуклеарных клеток проводили стандартными методами. Длина теломер измерялась методом ПЦР в реальном времени с использованием праймеров теломер и контрольных генов (бета-глобинов) в отдельных пластинах [25, 26]. Относительная длина теломер определяется как отношение длины теломер к длине гена одной копии (HBB, человеческий бета-глобин). Все образцы были протестированы трижды. Для оценки длины теломер использовался  $\Delta\Delta C_t$  метод

Of the 256 individuals with MI before 2007 and the 458 control subjects free from MI until then, we have re-screened 332 subjects (83 MI-cases, and 249 non-MI controls) from the MDC-CC baseline investigation, after a mean of 15.7 (SD: 0.8) years of follow-up and re-measured telomere length. The telomere attrition rate has thereafter been analysed in relation to three selected markers of cardiovascular ageing: (a) MI case status; (b) self-report of usage of antihypertensive drugs at baseline; and (c) pulse pressure (mm Hg) at baseline, a marker of arterial stiffness.

The study was approved by the Regional Ethics Committee in Lund (LU 51-90, with additional approval for the re-screening of MDC-CC, starting in 2007).

#### *Registration of myocardial infarction*

The procedure for ascertaining MI events has been detailed previously [23]. In brief MI was defined as fatal or non-fatal MI or death due to ischemic heart disease. MIs were identified through linkage of the 10-digit personal identification number of each Swedish citizen with two registries: the Swedish Hospital Discharge Register (SHDR) and the Swedish Cause of Death Register (SCDR). MI was defined on the basis of International Classification of Diseases 9<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> Revisions (ICD9 and ICD10) codes 410 and I21 in the SHDR or SCDR, respectively, or death due to ischemic heart disease on the basis of codes 412 and 414 (ICD9) or I22–I23 and I25 (ICD10) in the SCDR. Classification of outcomes using these registries has been previously validated [24]. Follow-up extended to December 31<sup>st</sup> 2006.

#### *Laboratory methods: Measurement of telomere length*

Baseline: Blood samples from the MDC-CC study were obtained between 1991 and 1994, and the granulocyte fractions were kept frozen. DNA extraction from mononuclear cell preparations was performed using standard procedures. Telomere length was investigated by real-time PCR using telomere-, and control-gene ( $\beta$ -globin) primers in separate plates [25, 26]. Relative telomere length (RTL) is defined as the relationship of telomere length to a single copy gene (HBB, human beta-globin) length. All samples were tested in triplicates. The  $\Delta\Delta C_t$  method with a reference DNA was used for telomere length evaluation and a standard curve was run on each plate to monitor PCR efficiency. The mean in-

с эталонным образцом ДНК, и на каждой пластине была проведена стандартная кривая для мониторинга эффективности ПЦР. Средний коэффициент вариации между анализами, выполненный двумя исследователями в лаборатории, составил 3.96 %.

Повторное обследование: образцы крови в исследовании MDC-CC были получены в период с 2007 по 2009 г. и хранились замороженными до тех пор, пока ДНК не была извлечена из лейкоцитов периферической крови ( $n = 332$ ) в 2009 г. ОДТ измерялась тем же методом, что и при первичном обследовании, однако использовались новый эталонный образец ДНК (US1) и различные амплификаторы, поскольку повторные измерения проводились в Мальмё, а первоначальные измерения — в Умео. Что касается исходных данных, то все образцы были протестированы трижды, и на каждой пластине была проведена стандартная кривая. Коэффициент вариации между анализами, рассчитанный для контрольной выборки по стандартной кривой на протяжении выполнения всех ПЦР-тестов, равнялся 19 %.

#### Статистические методы

Статистический анализ проводился с использованием SPSS 15.0 (статистический пакет для социальных наук, SPSS, Chicago, IL). Для получения нормального распределения применяли логарифмическое преобразование данных по длине теломер.

Поскольку при расчёте ОДТ мы использовали различные субпопуляции клеток для лабораторного контроля, у нас не было возможности точно сравнить значения ОДТ, полученные в ходе первичного и повторного обследований. Вместо этого при сравнении логарифмического распределения ОДТ при первичном и повторном обследованиях использовалась z-статистика [27], соответственно, была рассчитана разница ( $\Delta z$ -оценка) для каждого участника в качестве маркера относительного изменения длины теломер в течение 15 лет. Скорость истощения теломер определялась как разница между стандартизированным значением (z-оценка) логарифмически преобразованной длины теломер при первичном обследовании ( $z$ -оценка<sub>LNBL</sub>) и стандартизированным значением логарифмически преобразованной длины теломер при повторном обследовании ( $z$ -оценка<sub>LNFU</sub>), деленная на число лет между обследованиями.

При проведении множественного регрессионного анализа скорость истощения теломер использовалась в качестве зависимой переменной, а в качестве независимых переменных выступили мар-

ter-assay coefficient of variation evaluated for this assay on human blood was 3.96 % when run by two investigators in the laboratory.

Follow-up examination: Blood samples from the MDC-CC follow-up were obtained between 2007 and 2009, and were kept frozen until DNA was extracted from peripheral blood leukocytes ( $n = 332$ ) in 2009. RTL was measured by the same method that was used for the baseline measurements. However, a new reference DNA (“US1”) and different PCR machines were used since the follow-up measurements took place in Malmö while the baseline measurements were carried out in Umeå. As for the baseline, all samples were tested in triplicates, and a standard curve was run on each plate. Inter-assay coefficient of variation was 19 % calculated on a control sample in the standard curve throughout all the PCR-runs.

#### Statistical methods

Statistical analyses were performed using SPSS, version 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS, Chicago, IL). To achieve a normal distribution, log-transformed telomere length was used in all analyses.

Since we used different subpopulations of cells used for laboratory controls when calculating RTL, it was not possible to directly compare RTL values at baseline and at follow-up in individuals. Instead, z-statistics [27] was used to compare the log-distribution of RTL at baseline and at follow-up, respectively, and the difference was calculated ( $\Delta z$ -score) for each individual as a marker of relative change in telomere length over 15 years. The difference between the standardized value (z-score) of the LN-transformed telomere length at baseline ( $z$ -score<sub>LNBL</sub>) and the standardized value of the log-transformed telomere length at the re-exam ( $z$ -score<sub>LNFU</sub>) divided by the follow-up time in years was defined as the telomere attrition rate [ $(z$ -score<sub>LNBL</sub> /  $z$ -score<sub>LNFU</sub>) / follow-up time in years].

Multiple regression analyses were performed by use of telomere attrition rate as the dependent variable and markers of cardiovascular ageing (total MI, use of AHT drugs, and baseline pulse pressure) as the independent variables, adjusted for chronological age, gender, and the baseline telomere length.

A  $p$  value less than 0.05 was considered to be significant.

## RESULTS AND DISCUSSION

A total of 332 subjects were investigated. Baseline characteristics showed 69 % males, mean age

керы возрастных изменений сердечно-сосудистой системы (случаи ИМ, применение АГП и исходное пульсовое давление) с поправкой на возраст, пол и исходную длину теломер.

Значение  $p < 0.05$  считалось значимым.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследовании участвовало 332 чел. Первичное обследование: 69 % мужчин, средний возраст 59.5 года (SD = 5.1) и средняя ОДТ 0.65 (0.21). При повторном обследовании среднее значение ОДТ составило 1.37 (0.40), на которое повлияло использование другой методологии, основанной на иной популяции контрольных клеток. Клинические характеристики участников исследования исходно и при повторном скрининге приведены в табл. 1. Из всех 83 пациентов с ИМ у 33 ИМ произошел до начала исследования, у 56 в период проведения исследования; 67 пациентов принимали АГП к началу исследования. При первичном обследовании среднее пульсовое давление составляло  $55.0 \pm 13.8$  мм рт. ст.

На рис. 1 показано распределение z-оценки при первичном и повторном обследованиях и разница между измерениями, отражающая укорочение теломер ( $\Delta z$ -оценка).

При проведении множественного регрессионного анализа было выявлено, что  $\Delta z$ -оценка независимо коррелировала как с ИМ ( $p < 0.039$ ), так и

59.5 (SD: 5.1) years and mean RTL 0.65 (0.21). At follow-up mean RTL was 1.37 (0.40), as influenced by use of a different methodology based on a different control cell population. Baseline and follow-up clinical characteristics are shown in Table 1. In all 83 subjects had an MI (prevalent at baseline 33, and/or incident during follow-up: 56), and 67 subjects were treated with AHT drugs at baseline. The mean pulse pressure at baseline was  $55.0 \pm 13.8$  mm Hg.

In Fig. 1 are shown the z-score distribution at baseline ( $z\text{-score}_{BL}$ ), at follow-up ( $z\text{-score}_{FU}$ ), and as the calculated difference between measurements, reflecting telomere attrition ( $\Delta z$ -score).

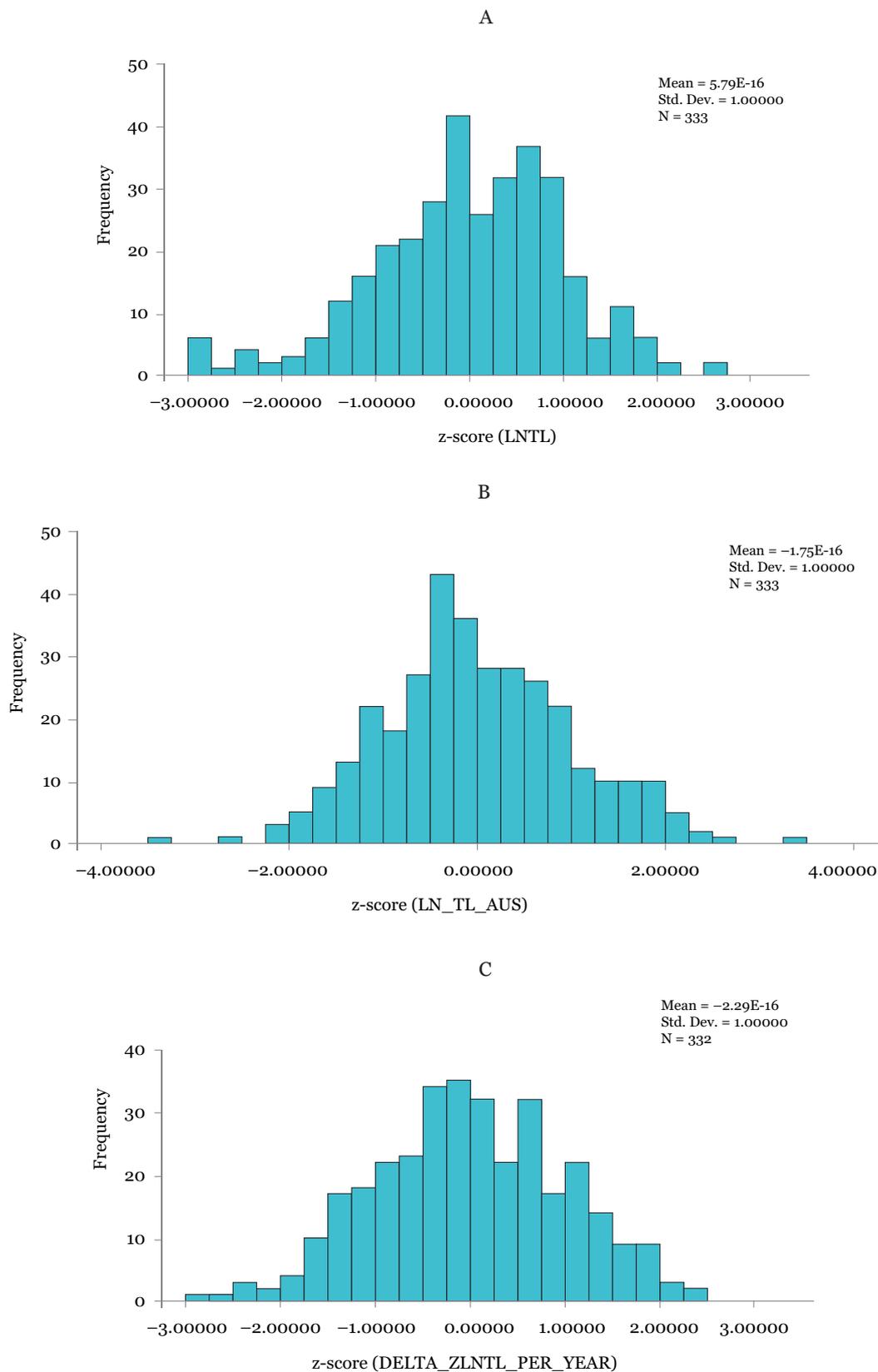
When multiple regression analyses was applied, it was revealed that  $\Delta z$ -score was independently associated with both total MI ( $p < 0.039$ ) and usage of AHT drugs at baseline ( $p < 0.015$ ), but not with pulse pressure at baseline, after full adjustment for chronological age, gender, and telomere length at baseline (Table 2). Change in relative telomere length in relation to trait (MI, AHT, pulse pressure) is shown in Table 3.

In this population-based case-control study it was shown that telomere attrition during 15 years of follow-up in middle-aged and elderly subjects was associated with two markers of cardiovascular ageing: total MI and usage of antihypertensive drugs. This was based on the statistical application

**Таблица 1.** Клинические характеристики 332 участников исследования (83 с ИМ и 249 без ИМ) при первичном и повторном через 15.7 года (SD: 0.8) обследовании. Исследование Malmö Diet and Cancer

**Table 1.** Clinical characteristics of 332 study participants (83 MI-cases, and 249 non-MI controls), at baseline and after 15.7 years (SD: 0.8) of follow-up. The Malmö Diet and Cancer Study

Показатель / Variable	Среднее значение / Mean
<i>Первичное обследование 1991–1994 гг. / Baseline 1991–1994</i>	
Возраст (годы) / Age (years)	59.5 (SD 5.1)
ИМ (n) / MI (n)	83
Прием АГП (%) / AHT drug use (%)	67
Пульсовое давление (мм рт. ст.) / Pulse pressure (mm Hg)	55.0 (13.8)
Длина теломер / Telomere length Среднее (SD) / Mean (SD)	0.655 (0.207)
z-оценка / Z-score <sub>BL</sub> Среднее; SD (диапазон) / Mean; SD (range)	0.00 (1.00) (-2.99; 2.55)
<i>Повторное обследование 2007–2009 гг. / Follow-up 2007–2009</i>	
Длина теломер / Telomere length Среднее (SD) / Mean (SD)	1.37 (0.38)
z-оценка / Z-score <sub>FU</sub> Среднее; SD (диапазон) / Mean; SD (range)	0.00 (1.00) (-3.28; 3.38)
<i>Разница (<math>\Delta</math>) / Difference (<math>\Delta</math>)</i>	
$\Delta z$ -оценка / $\Delta z$ -score	0.00 (1.23)
$\Delta z$ -оценка (годы) / $\Delta z$ -score (year)	0.015 (0.785)



**Рис. 1.** Z-оценка при первичном (A) и повторном (B) обследовании и рассчитанная разница между ними (C)  
**Fig. 1.** The distribution of z-scores at baseline (A), follow-up (B), and for calculated difference between baseline and follow-up (C)

**Таблица 2.** Множественный регрессионный анализ с  $\Delta z$ -оценкой длины теломер (разница между  $z$ -оценкой при первичном и повторном обследованиях) в качестве зависимой переменной и приемом АГП или всеми случаями ИМ в качестве независимых переменных с учетом возраста, пола и исходной длины теломер ( $z$ -оценка)

**Table 2.** Multiple regression analyses with  $\Delta z$ -score for telomere length (follow-up  $z$ -score minus baseline  $z$ -score) as dependent variable, and antihypertensive (АГП) drug use or total MI as independent variables, adjusted for age, gender and baseline telomere length ( $z$ -score<sub>BL</sub>)

Показатель / Indicator	Бета / Beta	Стандартная ошибка / Std. error	$t$	$p$
<i>Прием АГП при первичном обследовании как независимая переменная For АГП drug use at baseline (BL) as independent variable</i>				
Константа / Constant	-1.15	0.51	-2.24	0.026
Пол / Gender	-0.008	0.094	-0.082	0.935
Возраст при первичном обследовании / Age at BL	0.19	0.008	2.210	0.028
$z$ -оценка при первичном обследовании / $z$ -score BL	0.623	0.043	14.40	0.001
Прием АГП / АГП drug use	0.264	0.107	2.45	0.015
<i>Все случаи ИМ, произошедшие к первичному обследованию и в течение срока между обследованиями, как независимая переменная / For total MI at baseline (BL) and during follow-up as independent variable</i>				
Константа / Constant	-1.25	0.52	-2.43	0.016
Пол / Gender	-0.17	0.094	-0.186	0.853
Возраст при первичном обследовании / Age at BL	0.021	0.008	2.458	0.014
$z$ -оценка при первичном обследовании / $z$ -score BL	0.620	0.043	14.28	0.001
По всем случаям ИМ / Total MI	0.206	0.099	2.07	0.039

с приемом АГП к началу исследования ( $p < 0.015$ ), но не с пульсовым давлением исходно. Влияние оказывали также такие факторы, как возраст, пол и исходная длина теломер (табл. 2). Изменение ОДТ в зависимости от фактора (ИМ, прием АГП, пульсовое давление) представлено в табл. 3.

В данном исследовании показано, что укорочение теломер за 15 лет у лиц среднего и пожилого возраста связано с двумя маркерами возрастных изменений сердечно-сосудистой системы: ИМ и приемом АГП. Данный вывод основан на  $z$ -оценке сравнений длины теломер между первичным и повторным обследованиями. Особое значение имели не только возраст и пол, но и исходная длина теломер, поскольку другие популяционные исследования показали важность этой переменной в определении скорости истощения теломер [16–18, 28].

of  $z$ -score comparisons between the distributions of telomere length at baseline at follow-up. Of special importance was to adjust not only for chronological age and gender but also for telomere length at baseline, as this has been shown to be of significant importance in determining the telomere attrition rate in other population-based studies [16–18, 28].

The use of total MI events as a marker of cardiovascular ageing [29–31] might be questioned in general terms, but as our subjects were all middle-aged at baseline our prevalent MI-cases at baseline, in addition to incident MI-cases during follow-up, represent early manifestations of coronary heart disease in relation to the substantially higher mean age of MI-cases in the general population. We therefore believe that total MI in our cohort is a reliable marker of early cardiovascular ageing, one manifes-

**Таблица 3.** Изменение относительной длины теломер (ОДТ)<sup>1</sup> по отношению к определенному фактору

**Table 3.** Change in relative telomere length (RTL)<sup>1</sup> in relation to trait

Фактор / Trait	Beta	$p$
Случаи инфаркта <sup>2</sup> / Total MI <sup>2</sup>	0.206	0.039
Прием АГП <sup>3</sup> / АГП drug use at baseline <sup>3</sup>	0.264	0.015
Исходное пульсовое давление / Pulse pressure at baseline	0.058	0.199

<sup>1</sup>  $\Delta z$ -оценка/срок между обследованиями (лет) /  $\Delta z$ -score/follow-up time in years.

<sup>2</sup> Произошедший до первичного обследования или после него (до 31 декабря 2006 г.) / Prevalent at baseline or incident during follow up (until Dec 31st 2006).

<sup>3</sup> Согласно анкете или личному дневнику наблюдений / According to questionnaire or diary book.

Рассмотрение всех случаев ИМ в качестве маркера возрастных изменений сердечно-сосудистой системы [29–31] может быть поставлено под сомнение. Вместе с тем все участники в начале исследования были людьми среднего возраста — таким образом, случаи ИМ как до первичного обследования, так и после него представляют собой ранние проявления ИБС, поскольку средний возраст развития ИМ в популяции в целом существенно выше. По этой причине мы считаем, что ИМ в нашем исследовании является надежным маркером ранних возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, одно из проявлений которого — ранняя манифестация ИБС.

Кроме того, прием АГП и пульсовое давление при первичном обследовании использовались в качестве потенциальных маркеров раннего артериального или раннего сосудистого старения (РСС), относимых к синдрому РСС [32]. Прием АГП у пациентов среднего возраста в начале 1990-х годов может быть расценен как признак гипертонии, что само по себе является маркером РСС. Рост пульсового давления отражает влияние повышенной артериальной жесткости (увеличенная скорость пульсовой волны (СПВ)), хотя и измеряется с меньшей точностью. К сожалению, нам не хватало данных о жесткости артерий и СПВ на первом этапе исследования. Повышение пульсового давления действительно было связано с укорочением теломер ( $\Delta z$ -оценка) после корректировки по возрасту и полу, но после корректировки по исходной длине теломер эта корреляция оказалась не значимой.

Ограничение нашего исследования состояло в том, что методы определения длины теломер при первичном и повторном обследовании отличались друг от друга. Вместе с тем при  $z$ -оценке мы применяли независимое распределение для данных двух этапов измерений. Это, по нашему мнению, является надежным способом преодолеть различия не только в применяемых методах, но и решить проблему использования несколько различных клеточных субпопуляций при двух измерениях, проведенных с 15-летним промежутком. Предыдущие исследования показали, что на длину теломер влияют также характеристики различных субпопуляций лейкоцитов [33], например, зафиксированы различия в силе связи между длиной теломер и возрастом в многоядерных лейкоцитах по сравнению с мононуклеарными лимфоцитами.

tation being early coronary heart disease manifestations (MI).

In addition, we used both AHT drug usage and pulse pressure at baseline as potential markers of early arterial or early vascular ageing (EVA), what has also been referred to as the EVA syndrome [32]. A medical history of AHT drug usage in middle-age during the early 1990's could be taken as an indication of more or less longstanding hypertension in mid-life, in itself a marker of EVA. Increased pulse pressure is supposed to reflect the influence of increased arterial stiffness (increased pulse wave velocity, PWV), however measured with less precision. Regrettably we lacked data on arterial stiffness and PWV at the baseline investigation. Increased pulse pressure was indeed associated with telomere attrition ( $\Delta z$ -score) after adjustment for age and gender, but when also adjustment for telomere length at baseline was introduced to the model, this association turned non-significant.

A limitation of our study was that we were dependent on two somewhat differing methodologies to determine telomere length at baseline and at follow-up. However, by use of the  $z$ -score methodology we have used the independent distribution at the two measurements. This, we believe, is an accurate way to handle differences not only in the methodologies applied but also the potential problem of using slightly different cellular subpopulations at the two time-separated measurements. Previous studies have shown that telomere length is also influenced by characteristics of various subpopulations of white blood cells [33], e.g. recorded differences in the strength of the association between telomere length and chronological age in poly-nuclear leukocytes versus mononuclear lymphocytes.

Another limitation is that we could only include survivors during 15 years of follow-up and with no intermediate determination of telomere length. Therefore, subjects with more serious coronary heart disease (leading to fatal MI) or more severe hypertension could have been lost to follow-up. Finally, we did not include data on baseline cardiovascular risk factors, early atherosclerosis, inflammation, lifestyle variables or social factors for adjustments, even if such factors could be associated with telomere length [34–38]. Methods for determination of telomere length are constantly debated [39, 40], but as it has been shown that telomere length may predict mortality [41] there is still reason to believe that telomere length [42], as well as telomere changes [43], could represent aspects of cardiovascular pathophysiology of great biological importance.

Еще одним ограничением нашего исследования было включение в него только тех, кто не умер в течение 15-летнего периода между обследованиями, а также отсутствие промежуточного определения длины теломер. По этой причине не выжившие пациенты с тяжелой формой ИБС или гипертонии не смогли участвовать в повторном обследовании. Наконец, в ходе анализа мы не использовали данные об исходных сердечно-сосудистых факторах риска, раннем атеросклерозе, воспалительных процессах, образе жизни или социальных факторах, хотя все они могут быть связаны с длиной теломер [34–38]. Методы определения длины теломер постоянно обсуждаются [39, 40], но поскольку известно, что длина теломер может быть предиктором смертности [41], все еще есть основания полагать, что длина теломер [42] и их истощение [43] представляют крайне важные биологические аспекты сердечно-сосудистой патофизиологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе с ИМ и контрольной группе была выявлена связь между истощением теломер за период 15 лет между обследованиями и такими маркерами ранних возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, как ИМ и прием АГП, являющимися признаками длительной гипертонии в среднем возрасте. Это способствует пониманию того, что сердечно-сосудистый риск в аспекте биологии теломер [44, 45] следует изучать с помощью повторных измерений длины теломер [46–49], не полагаясь лишь на перекрестные обследования или на единожды проведенные измерения. Еще много аспектов биологии теломер и их связи с сосудистой патологией требует дальнейшего изучения [50].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wong J.M., Collins K. Telomere maintenance and disease // *Lancet*. 2003. Vol. 362. P. 983–988.
2. Codd V., Mangino M., van der Harst P. et al. Common variants near TERC are associated with mean telomere length // *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42. P. 197–199.
3. Ornish D., Lin J., Daubenmier J., Weidner G. et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study // *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9. P. 1048–1057. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9. P. 1124.
4. Demissie S., Levy D., Benjamin E.J. et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study // *Aging Cell*. 2006. Vol. 5. P. 325–330.
5. Jeanclous E., Schork N.J., Kyvik K.O. et al. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and

## CONCLUSION

In a population-based cohort of MI-cases and controls an association was shown between telomere attrition during 15 years of follow-up on the one hand with two markers of early cardiovascular ageing on the other hand, namely total MI and usage of AHT drugs, as an indication of longstanding hypertension in mid-life. This contributes to the conception that cardiovascular risk in relation to telomere biology [44, 45] should preferably be studied by use of repeated measurements of telomere length [46–49] and not rely on cross-sectional observations only or on single-measurements for prediction of risk. Still many aspects of telomere biology in relation to vascular disease remain to be investigated [50].

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

**Acknowledgements.** This study was supported by the following grants from the Research Council of Sweden (VR 521-2007-3533, and 521-2010-2917) to PMN.

**Funding** this study was funded the Research Council and the Heart-Lung Foundation of Sweden.

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

**Благодарности.** Данное исследование выполнено при поддержке Исследовательского совета Швеции (гранты VR 521-2007-3533 и 521-2010-2917).

**Финансирование** исследования осуществлено шведскими Исследовательским советом и Фондом «Сердце-легкие».

## REFERENCES

1. Wong J.M., Collins K. (2003). Telomere maintenance and disease. *Lancet*, 362, 983–988.
2. Codd V., Mangino M., van der Harst P. et al. (2010). Common variants near TERC are associated with mean telomere length. *Nat. Genet.*, 42, 197–199.
3. Ornish D., Lin J., Daubenmier J. et al. (2008). Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol.*, 9, 1048–1057. Erratum in: *Lancet Oncol.* (2008), 9, 1124.
4. Demissie S., Levy D., Benjamin E.J. et al. (2006). Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell*, 5, 325–330.
5. Jeanclous E., Schork N.J., Kyvik K.O. et al. (2000). Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension*, 36, 195–200.

- is highly familial // *Hypertension*. 2000. Vol. 36. P. 195–200.
6. Sampson M.J., Winterbone M.S., Hughes J.C., Dozio N., Hughes D.A. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 283–289.
  7. Olivieri F., Lorenzi M., Antonicelli R. et al. Leukocyte telomere shortening in elderly Type 2 DM patients with previous myocardial infarction // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 206. P. 588–593.
  8. Gardner J.P., Li S., Srinivasan S.R., Chen W. et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 2171–2177.
  9. Brouillette S., Singh R.K., Thompson J.R., Goodall A.H., Samani N.J. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 842–846.
  10. Fitzpatrick A.L., Kronmal R.A., Gardner J.P. et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study // *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 165. P. 14–21.
  11. Zee R.Y., Michaud S.E., Germer S., Ridker P.M. Association of shorter mean telomere length with risk of incident myocardial infarction: a prospective, nested case-control approach // *Clin. Chim. Acta*. 2009. Vol. 403. P. 139–141.
  12. Zee R.Y., Ridker P.M., Chasman D.I. Genetic variants in eleven telomere-associated genes and the risk of incident cardio/cerebrovascular disease: The Women's Genome Health Study // *Clin. Chim. Acta*. 2011. Vol. 412. P. 199–202.
  13. Atturu G., Brouillette S., Samani N.J. et al. Short leukocyte telomere length is associated with abdominal aortic aneurysm (AAA) // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010. Vol. 39. P. 559–564.
  14. Valdes A.M., Andrew T., Gardner J.P. et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women // *Lancet*. 2005. Vol. 366. P. 662–664.
  15. De Meyer T., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., Van Criekling W., Bekaert S. Studying telomeres in a longitudinal population based study // *Front. Biosci.* 2008. Vol. 13. P. 2960–2970.
  16. Ehrlenbach S., Willeit P., Kiechl S. et al. Influences on the reduction of relative telomere length over 10 years in the population-based Bruneck Study: introduction of a well-controlled high-throughput assay // *Int. J. Epidemiol.* 2009. Vol. 38. P. 1725–1734.
  17. Aviv A., Chen W., Gardner J.P. et al. Leukocyte telomere dynamics: longitudinal findings among young adults in the Bogalusa Heart Study // *Am. J. Epidemiol.* 2009. Vol. 169. P. 323–329.
  18. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E., Lapham K., Blackburn E., Whooley M.A. Telomere length trajectory and its determinants in persons with coronary artery disease: longitudinal findings from the heart and soul study // *PLoS One*. 2010. Vol. 5:e8612.
  19. Brouillette S.W., Moore S.J., MacMahon A.D. et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Coronary Protection Study: a nested case-control study // *Lancet*. 2007. Vol. 369. P. 107–114.
  20. Hedblad B., Nilsson P., Janzon L., Berglund G. Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmö, Sweden. *Diabet Med.*, 17, 299–307.
  6. Sampson M.J., Winterbone M.S., Hughes J.C., Dozio N., Hughes D.A. (2006). Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29, 283–289.
  7. Olivieri F., Lorenzi M., Antonicelli R. et al. (2009). Leukocyte telomere shortening in elderly Type 2 DM patients with previous myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 206, 588–593.
  8. Gardner J.P., Li S., Srinivasan S.R. et al. (2005). Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation*, 111, 2171–2177.
  9. Brouillette S., Singh R.K., Thompson J.R., Goodall A.H., Samani N.J. (2003). White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23, 842–846.
  10. Fitzpatrick A.L., Kronmal R.A., Gardner J.P. et al. (2007). Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am. J. Epidemiol.*, 165, 14–21.
  11. Zee R.Y., Michaud S.E., Germer S., Ridker P.M. (2009). Association of shorter mean telomere length with risk of incident myocardial infarction: a prospective, nested case-control approach. *Clin. Chim. Acta*, 403, 139–141.
  12. Zee R.Y., Ridker P.M., Chasman D.I. (2011). Genetic variants in eleven telomere-associated genes and the risk of incident cardio/cerebrovascular disease: The Women's Genome Health Study. *Clin. Chim. Acta*, 412, 199–202.
  13. Atturu G., Brouillette S., Samani N.J. et al. (2010). Short leukocyte telomere length is associated with abdominal aortic aneurysm (AAA). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 39, 559–564.
  14. Valdes A.M., Andrew T., Gardner J.P. et al. (2005). Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*, 366, 662–664.
  15. De Meyer T., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., Van Criekling W., Bekaert S. (2008). Studying telomeres in a longitudinal population based study. *Front. Biosci.*, 13, 2960–2970.
  16. Ehrlenbach S., Willeit P., Kiechl S. et al. (2009). Influences on the reduction of relative telomere length over 10 years in the population-based Bruneck Study: introduction of a well-controlled high-throughput assay. *Int. J. Epidemiol.*, 38, 1725–1734.
  17. Aviv A., Chen W., Gardner J.P. et al. (2009). Leukocyte telomere dynamics, longitudinal findings among young adults in the Bogalusa Heart Study. *Am. J. Epidemiol.*, 169, 323–329.
  18. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E. et al. (2010). Telomere length trajectory and its determinants in persons with coronary artery disease: longitudinal findings from the heart and soul study. *PLoS One*, 5:e8612.
  19. Brouillette S.W., Moore S.J., MacMahon A.D. et al. (2007). Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Coronary Protection Study: a nested case-control study. *Lancet*, 369, 107–114.
  20. Hedblad B., Nilsson P., Janzon L., Berglund G. (2000). Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmö, Sweden. *Diabet Med.*, 17, 299–307.

- Results from a cross-sectional study in Malmö, Sweden // *Diabet. Med.* 2000. Vol. 17. P. 299–307.
21. Manjer J., Carlsson S., Elmståhl S. et al. The Malmö Diet and Cancer Study: representativity, cancer incidence and mortality in participants and non-participants // *Eur. J. Cancer. Prev.* 2001. Vol. 10. P. 489–499.
  22. Nordfjäll K., Eliasson M., Stegmayr B. et al. Telomere length is associated to obesity parameters but with a gender difference // *Obesity.* 2008. Vol. 16. P. 2682–2689.
  23. Rosvall M., Janzon L., Berglund G. et al. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness // *J. Intern. Med.* 2005. Vol. 257. P. 430–437.
  24. The National Board of Health and Welfare. Evaluation of Quality of Diagnosis of Acute Myocardial Infarction, Inpatient Register 1997 and 1995. Stockholm, Sweden: National Board of Health and Welfare, 2000.
  25. Nordfjäll K., Osterman P., Melander O., Nilsson P., Roos G. hTERT (-1327)T/C polymorphism is not associated with age-related telomere attrition in peripheral blood // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 358. P. 215–218.
  26. Cawthon R.M. Telomere measurement by quantitative PCR // *Nucleic Acids Res.* 2002. Vol. 30. P. 47.
  27. Printhal R.C. Basic Statistical Analysis. Seventh Edition. Pearson Education Group, US, 2003.
  28. Nordfjäll K., Svenson U., Norrback K.F. et al. The individual blood cell telomere attrition rate is telomere length dependent // *PLoS Genet.* 2009. Vol. 5. P. 1000375.
  29. Samani N.J., van der Harst P. Biological ageing and cardiovascular disease // *Heart.* 2008. Vol. 94. P. 537–539.
  30. Minamino T., Komuro I. Vascular aging: insights from studies on cellular senescence, stem cell aging, and progeroid syndromes // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008. Vol. 5. P. 637–648.
  31. Butt H.Z., Atturu G., London N.J., Sayers R.D., Bown M.J. Telomere length dynamics in vascular disease: a review // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010. Vol. 40. P. 17–26.
  32. Nilsson P.M., Lurbe E., Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. (Review) // *J. Hypertens.* 2008. Vol. 26. P. 1049–1057.
  33. Rufer N., Dragowska W., Thornbury G., Roosnek E., Lansdorp P.M. Telomere length dynamics in human lymphocyte subpopulations measured by flow cytometry // *Nat. Biotechnol.* 1998. Vol. 16. P. 743–747.
  34. Bekaert S., De Meyer T., Rietzschel E.R. et al. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease // *Aging Cell.* 2007. Vol. 6. P. 639–647.
  35. Nordfjäll K., Eliasson M., Stegmayr B. et al. Increased abdominal obesity, adverse psychosocial factors and shorter telomere length in persons reporting subjective early ageing; the MONICA Northern Sweden Study // *Scand. J. Publ. Health.* 2008. Vol. 36. P. 744–752.
  36. Aviv A. The epidemiology of human telomeres: faults and promises // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2008. Vol. 63. P. 979–983.
  37. Samani N.J., Boulby R., Butler R., Thompson J.R., Goodall A.H. Telomere shortening in atherosclerosis // *Lancet.* 2001. Vol. 358. P. 472–473.
  21. Manjer J., Carlsson S., Elmståhl S. et al. (2001). The Malmö Diet and Cancer Study, representativity, cancer incidence and mortality in participants and non-participants. *Eur. J. Cancer. Prev.*, 10, 489–499.
  22. Nordfjäll K., Eliasson M., Stegmayr B. et al. (2008). Telomere length is associated to obesity parameters but with a gender difference. *Obesity*, 16, 2682–2689.
  23. Rosvall M., Janzon L., Berglund G. et al. (2005). Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J. Intern. Med.*, 257, 430–437.
  24. *The National Board of Health and Welfare. Evaluation of Quality of Diagnosis of Acute Myocardial Infarction, Inpatient Register 1997 and 1995.* (2000). Stockholm, Sweden, National Board of Health and Welfare.
  25. Nordfjäll K., Osterman P., Melander O., Nilsson P., Roos G. (2007). hTERT (-1327)T/C polymorphism is not associated with age-related telomere attrition in peripheral blood. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 358, 215–218.
  26. Cawthon R.M. (2002). Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res.*, 30:e47.
  27. Printhal R.C. (2003). *Basic Statistical Analysis.* 17<sup>th</sup> ed. Pearson Education Group, US.
  28. Nordfjäll K., Svenson U., Norrback K.F. et al. (2009). The individual blood cell telomere attrition rate is telomere length dependent. *PLoS Genet.*, 5:e1000375.
  29. Samani N.J., van der Harst P. (2008). Biological ageing and cardiovascular disease. *Heart*, 94, 537–539.
  30. Minamino T., Komuro I. (2008). Vascular aging: insights from studies on cellular senescence, stem cell aging, and progeroid syndromes. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 5, 637–648.
  31. Butt H.Z., Atturu G., London N.J., Sayers R.D., Bown M.J. (2010). Telomere length dynamics in vascular disease: a review. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 40, 17–26.
  32. Nilsson P.M., Lurbe E., Laurent S. (2008). The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. (Review) *J. Hypertens.*, 26, 1049–1057.
  33. Rufer N., Dragowska W., Thornbury G., Roosnek E., Lansdorp P.M. (1998). Telomere length dynamics in human lymphocyte subpopulations measured by flow cytometry. *Nat. Biotechnol.*, 16, 743–747.
  34. Bekaert S., De Meyer T., Rietzschel E.R. et al. (2007). Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell*, 6, 639–647.
  35. Nordfjäll K., Eliasson M., Stegmayr B. et al. (2008). Increased abdominal obesity, adverse psychosocial factors and shorter telomere length in persons reporting subjective early ageing; the MONICA Northern Sweden Study. *Scand. J. Publ. Health*, 36, 744–752.
  36. Aviv A. (2008). The epidemiology of human telomeres: faults and promises. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 63, 979–983.
  37. Samani N.J., Boulby R., Butler R., Thompson J.R., Goodall A.H. (2001). Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet*, 358, 472–473.
  38. O'Donnell C.J., Demissie S., Kimura M. et al. (2008). Leukocyte telomere length and carotid artery intimal

38. O'Donnell C.J., Demissie S., Kimura M. et al. Leukocyte telomere length and carotid artery intimal medial thickness: The Framingham Heart Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. P. 1165–1171.
39. Aviv A., Valdes A.M., Spector D.M. Human telomere biology: pitfalls of moving from the laboratory to epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 35. P. 1424–1429.
40. Kimura M., Stone R.C., Hunt S.C. et al. Measurement of telomere length by the Southern blot analysis of terminal restriction fragment lengths // *Nat. Protoc.* 2010. Vol. 5. P. 1596–1607.
41. Cawthon R.M., Smith K.R., O'Brien E., Sivatchenko A., Kerber R.A. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P. 393–395.
42. De Meyer T., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., Van Criekinge W., Bekaert S. Telomere length and cardiovascular aging: The means to the ends? // *Ageing Res. Rev.* 2010 Nov 23. [Epub ahead of print].
43. Epel E.S., Merkin S.S., Cawthon R. et al. The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men. *Aging (Albany NY)*, 1, 81–88.
44. Nilsson P.M., Tufvesson H., Leosdottir M., Melander O. Telomeres and cardiovascular disease risk: an update 2013 // *Transl. Res.* 2013. Vol. 162. P. 371–80.
45. Masi S., D'Aiuto F., Martin-Ruiz C. et al. NSHD scientific and data collection teams. Rate of telomere shortening and cardiovascular damage: a longitudinal study in the 1946 British Birth Cohort // *Eur. Heart J.* 2014 Dec 7. Vol. 35 (46). P. 3296–3303.
46. Rietzschel E.R., Bekaert S., De Meyer T. Telomeres and atherosclerosis: the attrition of an attractive hypothesis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016 May 31. Vol. 67 (21). P. 2477–2479.
47. Weischer M., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Telomere shortening unrelated to smoking, body weight, physical activity, and alcohol intake: 4,576 general population individuals with repeat measurements 10 years apart // *PLoS Genet.* 2014 Mar 13. Vol. 10 (3):e1004191.
48. Dalgård C., Benetos A., Verhulst S et al. Leukocyte telomere length dynamics in women and men: menopause vs age effects // *Int. J. Epidemiol.* 2015. Vol. 44 (5):1688–95.
49. Baragetti A., Palmieri J., Garlaschelli K. et al. Telomere shortening over 6 years is associated with increased subclinical carotid vascular damage and worse cardiovascular prognosis in the general population // *J. Intern Med.* 2015 Apr. Vol. 277 (4). P. 478–487.
50. Ellehoj H., Bendix L., Osler M. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease in a cohort of 1,397 Danish men and women // *Cardiology.* 2016. Vol. 133 (3). P. 173–177.
- medial thickness: The Framingham Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 28, 1165–1171.
39. Aviv A., Valdes A.M., Spector D.M. (2006). Human telomere biology, pitfalls of moving from the laboratory to epidemiology. *Int. J. Epidemiol.*, 35, 1424–1429.
40. Kimura M., Stone R.C., Hunt S.C. et al. (2010). Measurement of telomere length by the Southern blot analysis of terminal restriction fragment lengths. *Nat. Protoc.*, 5, 1596–1607.
41. Cawthon R.M., Smith K.R., O'Brien E., Sivatchenko A., Kerber R.A. (2003). Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*, 361, 393–395.
42. De Meyer T., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., Van Criekinge W., Bekaert S. (2010). Telomere length and cardiovascular aging: The means to the ends? *Ageing Res. Rev.* Nov 23. [Epub ahead of print].
43. Epel E.S., Merkin S.S., Cawthon R. et al. (2008). The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men. *Aging (Albany NY)*, 1, 81–88.
44. Nilsson P.M., Tufvesson H., Leosdottir M., Melander O. (2013). Telomeres and cardiovascular disease risk: an update 2013. *Transl. Res.*, 162, 371–380.
45. Masi S., D'Aiuto F., Martin-Ruiz C. et al. (2014). Rate of telomere shortening and cardiovascular damage: a longitudinal study in the 1946 British Birth Cohort. *Eur. Heart J.*, 35, 3296–3303.
46. Rietzschel E.R., Bekaert S., De Meyer T. (2016). Telomeres and atherosclerosis: the attrition of an attractive hypothesis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 67, 2477–2479.
47. Weischer M., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. (2014). Telomere shortening unrelated to smoking, body weight, physical activity, and alcohol intake: 4,576 general population individuals with repeat measurements 10 years apart. *PLoS Genet.*, 10, 3:e1004191.
48. Dalgård C., Benetos A., Verhulst S et al. (2015). Leukocyte telomere length dynamics in women and men: menopause vs age effects. *Int. J. Epidemiol.*, 44, 5, 1688–1695.
49. Baragetti A., Palmieri J., Garlaschelli K. et al. (2015). Telomere shortening over 6 years is associated with increased subclinical carotid vascular damage and worse cardiovascular prognosis in the general population. *J. Intern. Med.*, 277, 4, 478–487.
50. Ellehoj H., Bendix L., Osler M. (2016). Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease in a cohort of 1,397 danish men and women. *Cardiology*, 133, 3, 173–177.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Нильсон Питер М.** — MD, PhD, профессор (сердечно-сосудистые болезни). Отделение клинических наук, Исследовательская группа по сердечно-сосудистой генетике и сердечно-сосудистым болезням, Лундский университет, Университетская больница Сcone (Мальмё, Швеция).

## ABOUT THE AUTHORS

**Nilsson Peter M.** — MD, PhD, Professor of Clinical Cardiovascular Research. Department of Clinical Sciences, Cardiovascular Genetics and Clinical Cardiovascular Research Group, Lund University, Skåne University Hospital (Malmö, Sweden).

**Dahlman Disa** — MD, PhD, Registrar Physician. Department of Clinical Sciences, Cardiovascular Genetics and Clinical Cardiovascular Research Group (Malmö, Sweden).

**Melander Olle** — MD, PhD, Professor of Internal Medicine. Department of Clinical Sciences, Cardiovascular Genetics and Clinical Cardiovascular Research Group (Malmö, Sweden).

**Дальман Диса** — MD, PhD, врач. Отделение клинических наук, Исследовательская группа по сердечно-сосудистой генетике и сердечно-сосудистым болезням, Лундский университет, Университетская больница Сконе (Мальмё, Швеция).

**Меландер Оле** — MD, PhD, профессор (внутренние болезни). Отделение клинических наук, Исследовательская группа по сердечно-сосудистой генетике и сердечно-сосудистым болезням, Лундский университет, Университетская больница Сконе (Мальмё, Швеция).

**Образец цитирования:** Нильсон П.М., Дальман Д., Меландер О. Связь изменений относительной длины теломер в течение пятнадцати лет с маркерами возрастных изменений сердечно-сосудистой системы у лиц среднего возраста по результатам исследования питания и рака в Мальмё (Швеция) // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 1. С. 4–17.

**Citation example:** Nilsson P.M., Dahlman D., Melander O. (2019). Change in relative telomere length over fifteen years is associated with markers of cardiovascular ageing in middle-aged subjects — the Malmö Diet and Cancer Study, Sweden. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 4–17.



## Состояние овариального резерва у пациенток с функциональными кистами яичников

Волченко Д.А., Тихоновская О.А., Петров И.А., Логвинов С.В., Мунгалова А.Д.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

## The state of ovarian reserve in patients with functional ovarian cysts

Volchenok D.A., Tikhonovskaya O.A., Petrov I.A., Logvinov S.V., Mungalova A.D.

Siberian State Medical University (Tomsk)

### АННОТАЦИЯ

В исследование, посвященное изучению показателей овариального резерва у пациенток с функциональными кистами яичников (ФКЯ), включены 137 пациенток с бесплодием и хирургическим лечением ФКЯ в анамнезе. Проведен ретроспективный анализ историй болезни, проспективно определены показатели функционального овариального резерва: сывороточные значения антимюллерова гормона и фолликулостимулирующего гормона, ингибина В, эстрадиола; объем яичников, число антральных фолликулов (ФАС) при сонографии на 2–3-й день менструального цикла. Основную группу ( $n = 53$ ) составили пациентки, отвечающие Болонским критериям бедного ответа, принятым Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE, 2011); группу сравнения — женщины с хорошим ответом на контролирующую индукцию овуляции ( $n = 84$ ). Контроль — условно здоровые женщины ( $n = 15$ ).

Наиболее выраженное снижение овариального резерва выявлено при осложненном клиническом течении ФКЯ (разрыв, кровоизлияние). Снижение показателей овариального резерва наблюдалось у пациенток с повторными инвазивными вмешательствами на яичниках, спаечным процессом 3-й и 4-й степени, а также с сопутствующими воспалительными процессами органов малого таза в виде хронического сальпингита.

**Ключевые слова:** функциональные кисты яичников, овариальный резерв, бедный ответ.

### ABSTRACT

The study of ovarian reserve indices in patients with functional ovarian cysts (FOC) included 137 patients with infertility and surgical treatment of functional ovarian cysts in history. A retrospective analysis of medical histories was carried out, the indicators of functional ovarian reserve were prospectively determined: serum values of Anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle stimulating hormone (FSH), inhibin B, estradiol; volume of ovaries, ovarian antral follicle count (AFC) at sonography on the 2<sup>nd</sup>–3<sup>rd</sup> day of the menstrual cycle. The main group ( $n = 53$ ) consisted of patients who met the Bologna criteria for poor response adopted by the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE, 2011); the comparison group consisted of women with a good response to the controlled induction of ovulation ( $n = 84$ ). Control — conditionally healthy women ( $n = 15$ ).

The most pronounced decrease in ovarian reserve was revealed in complicated clinical course of FOC (rupture, hemorrhage). Reduction of ovarian reserve indices was observed in patients with repeated invasive interventions on the ovaries, adhesive process of the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> degree, as well as with concomitant inflammatory processes of the pelvic organs in the form of chronic salpingitis.

**Keywords:** functional ovarian cysts, ovarian reserve, poor response.

### ВВЕДЕНИЕ

Функциональные кисты яичников (ФКЯ) возникают преимущественно (60 %) в репродуктивном возрасте. В структуре оперативных вмеша-

### INTRODUCTION

Functional ovarian cysts (FOC) occur predominantly (60 %) at reproductive age. In the structure of surgical interventions performed in gynecologi-

Поступила 13.12.2018  
Принята 25.12.2018

\* Автор, ответственный за переписку  
Волченко Дарья Александровна: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
E-mail: daria.trus.2017@gmail.com

Received 13.12.2018  
Accepted 25.12.2018

\*Corresponding author  
Volchenok Daria Aleksandrovna: Siberian State Medical University, 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia.  
E-mail: daria.trus.2017@gmail.com

тельств, выполняемых в гинекологических стационарах, данная патология достигает 25–30 % [1–3]. Частота ФКЯ за последние 10 лет увеличилась с 6–12 до 25 %.

В настоящее время ФКЯ относят к полиэтиологическим заболеваниям, в их формировании участвует много факторов — воспалительные и аутоиммунные процессы, хирургические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза и гормональные нарушения. Имеет значение не только гипоталамо-гипофизарная недостаточность или дисфункция, но и гиперпролактинемия, нарушение функции щитовидной железы [3].

Методом выбора при лечении больных с ФКЯ, особенно в репродуктивном возрасте, является эндоскопическая цистэктомия с максимальным сохранением тканей яичника [4, 5]. Однако воздействия (механическое, электрическое и др.) приводят к опосредованному повреждению яичника и снижению его функции [6–8].

В патогенезе формирования вторичной овариальной недостаточности важную роль играет повреждение фолликулярного аппарата за счет нарушения кровоснабжения и иннервации, что наблюдается у пациенток с оперативными вмешательствами на органах малого таза (ОМТ) без прямого воздействия на яичники (миомэктомия, сальпингэктомия) [9, 10].

Интерес представляет анализ клинических данных и выявление факторов, обуславливающих снижение показателей овариального резерва в группе пациенток с оперативным лечением ФКЯ в анамнезе.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить показатели овариального резерва у пациенток с бесплодием и различным клиническим течением функциональных кист яичников после оперативного лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 137 пациенток с бесплодием в возрасте от 19 до 45 лет, прооперированных по поводу функциональных кист яичников, находившихся на лечении в Центре вспомогательных репродуктивных технологий ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (СибГМУ) (Томск) в 2012–2016 гг. Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ (протокол № 4357 от 30.11.2015).

Основную группу ( $n = 53$ ) составили пациентки с бедным ответом, согласно Болонским критериям

cal hospitals, this pathology reaches 25–30 % [1–3]. The frequency of functional ovarian cysts has increased from 6–12 to 25 % over the past 10 years.

Currently, FOC are referred to as polyetiologic diseases, their formation involves many factors — inflammatory and autoimmune processes, surgical interventions on the abdominal and pelvic organs and hormonal disorders. Not only hypothalamic-pituitary insufficiency or dysfunction is important, but also hyperprolactinemia, thyroid dysfunction [3].

Endoscopic cystectomy with maximum preservation of ovarian tissues is the method of choice in the treatment of patients with FOC, especially at reproductive age [4, 5]. However, the effects (mechanical, electrical, etc.) lead to indirect damage to the ovary and reduce its function [6–8].

In the pathogenesis of secondary ovarian insufficiency, damage to the follicular apparatus due to impaired blood supply and innervation plays an important role, which is observed in patients with surgical interventions on the pelvic organs without direct impact on the ovaries (myomectomy, salpingectomy) [9, 10].

Of interest is the analysis of clinical data and the identification of factors that cause a decrease in ovarian reserve in the group of patients with surgical treatment of FOC in history.

## AIM OF THE RESEARCH

To study the indicators of ovarian reserve in patients with infertility and different clinical course of functional ovarian cysts after surgical treatment.

## MATERIALS AND METHODS

In a retrospective study included 137 infertile patients aged 19 to 45 years old, was operated concerning functional ovarian cysts who were treated at the Center for Assisted Reproductive Technologies of Siberian State Medical University (Tomsk) in 2012–2016. Study was approved by ethics Committee of the Siberian State Medical University (Protocol No. 4357 from 30.11.2015).

The study group ( $n = 53$ ) consisted of patients with poor response according to the Bologna criteria adopted by the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE, 2011); the comparison group consisted of women with potentially good response to controlled induction of superovulation ( $n = 84$ ). The study groups were divided into subgroups according to age, before and after 35 years. The control group consisted of

риям, принятым Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE, 2011); группу сравнения — женщины с потенциально хорошим ответом на контролируруемую индукцию суперовуляции ( $n = 84$ ). Исследуемые группы были разделены на подгруппы согласно возрасту, до и после 35 лет. Контрольной группой являлись условно здоровые женщины ( $n = 15$ ), обратившиеся за консультацией по поводу планирования беременности.

Изучали данные анамнеза, общего и гинекологического осмотра, показатели функционального овариального резерва (ОР): концентрацию антимюллерова (АМГ), фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), ингибина В, эстрадиола методом иммуноферментного анализа; объем яичников и число антральных фолликулов (ФАС) при сонографии на 2–3-й день менструального цикла. Клиническое исследование проведено в соответствии с национальным стандартом ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», идентичным ICH GCP (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; Good Clinical Practice).

Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета SPSS® 22.0 (©SPSS Inc.). Методы статистического исследования включали расчет описательных статистик, проверку формы распределения, определение значимости различий между анализируемыми выборками  $H$ -тестом Краскела — Уоллиса,  $U$ -критерием Манна — Уитни. Уровни статистической значимости обозначали согласно рекомендациям Н.Н. Хромова-Борисова (2014). Значения, имеющие вероятность ошибки  $p > 0.05$ , считали незначимыми,  $p [0.05; 0.01]$  — неопределенно значимыми,  $p [0.01; 0.001]$  — значимыми,  $p < 0.001$  — высоко значимыми. Анализ качественных независимых данных проводили с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемой частоте значения меньше 5).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток раннего репродуктивного возраста составил  $30.2 \pm 3$  года, в группе пациенток позднего репродуктивного возраста —  $37 \pm 2.5$  года. Статистический анализ не выявил значимых различий между пациентками основной группы и группы сравнения в каждой возрастной категории.

Установлена высокая частота встречаемости нейрообменно-эндокринных нарушений. У пациенток с потенциально бедным ответом чаще

healthy women ( $n = 15$ ) who sought advice on pregnancy planning.

The data of anamnesis, general and gynecological examination, indicators of functional ovarian reserve (OR) were studied: the concentration of Anti-Müllerian hormone (AMH), follicle stimulating hormone (FSH), inhibin B, estradiol by enzyme immunoassay; the volume of ovaries and ovarian antral follicle count (AFC) in sonography on the 2<sup>nd</sup>–3<sup>rd</sup> day of the menstrual cycle. The clinical study was conducted in accordance with the national standard GOST R 52379-2005 “Good Clinical Practice”, identical to ICH GSP (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; Good Clinical Practice).

Statistical analysis of the data was carried out using the statistical package SPSS® 22.0 (©SPSS Inc.). Methods of statistical research included calculation of descriptive statistics, verification of the form of distribution, determination of the significance of differences between the analyzed samples by the Kruskal — Wallis  $H$ -test, Mann — Whitney  $U$ -criterion. Levels of statistical significance were indicated according to the recommendations of N.N. Khromov-Borisov (2014). Values with error probability  $p > 0.05$  were considered insignificant,  $p [0.05; 0.01]$  — vaguely significant,  $p [0.01; 0.001]$  — significant,  $p < 0.001$  — highly significant. Independent analysis of qualitative data was performed using Pearson’s chi-squared test ( $\chi^2$ ) or Fisher’s exact test (when expected frequency values less than 5).

## RESULTS AND DISCUSSION

The average age of patients of early reproductive age was  $30.2 \pm 3$  years, in the group of patients of late reproductive age —  $37 \pm 2.5$  years. Statistical analysis revealed no significant differences between the patients of the main group and the comparison group in each age group.

A high frequency of neurotransmission-endocrine disorders was established. Patients with potentially poor response were more likely to have thyroid pathology ( $\chi^2 = 8.853$ ;  $p = 0.003$ ). Oligomenorrhea (duration of menstrual cycle more than 42 days) was significantly more common in the main group ( $\chi^2 = 4.382$ ;  $p = 0.037$ ).

The patients complained about the absence of pregnancy during regular sexual life, the duration of infertility did not differ in the study groups ( $p = 0.386$ ) and averaged 6 (1.5–15) years. Primary infertility was detected in 65 (47.4 %) cases, second-

встречалась патология щитовидной железы ( $\chi^2 = 8.853$ ;  $p = 0.003$ ). Олигоменорея (продолжительность менструального цикла более 42 дней) значительно чаще встречалась в основной группе ( $\chi^2 = 4.382$ ;  $p = 0.037$ ).

Пациентки предъявляли жалобы на отсутствие беременности при регулярной половой жизни, длительность infertility не различалась в исследуемых группах ( $p = 0.386$ ) и составила в среднем 6 (1.5–15) лет. Первичное бесплодие было выявлено в 65 (47.4 %) случаях, вторичное — в 72 (52.5 %). Пациентки с вторичным бесплодием имели в анамнезе до 3 беременностей.

В анамнезе у 61 пациентки (44.5 %) имелись оперативные вмешательства на маточных трубах, миомэктомия — у 16 (11.7 %). Восемь пациенток (5.8 %) перенесли аппендэктомию. В основной группе пациенткам чаще выполнялись повторные операции на органах малого таза ( $\chi^2 = 22.15$ ;  $p < 0.001$ ). При выполнении лечебно-диагностической лапароскопии всем пациенткам проводились хромогидротубация, гистероскопия.

Показаниями для операций на яичниках являлись: разрыв кисты, внутрибрюшное кровотечение, болевой синдром, большие размеры объемных образований (более 5–7 см), сохраняющиеся в течение 2–3 менструальных циклов, бесплодие, подозрение на истинную опухоль или эндометриоз. Осложненное течение ФКЯ наблюдалось у 44 (32.1 %) женщин, чаще в основной группе ( $p < 0.001$ ).

Операции были выполнены лапароскопическим доступом у 132 (96.4 %) пациенток, лапаротомическим — у 5 (3.6 %). В 76 (55.6 %) случаях ФКЯ были представлены фолликулярными кистами, в 61 (44.4 %) — кистами желтых тел. Параовариальные кисты были обнаружены у 6 (4.4 %) пациенток.

При лапароскопии фолликулярные кисты определялись в виде округлых образований эластической консистенции, диаметром от 30 до 35 мм, с тонкой капсулой, с прозрачным содержимым однородного характера. Кисты желтого тела достигали 50 мм в диаметре, имели более выраженную, утолщенную стенку и складчатую внутреннюю поверхность. В ряде случаев отмечались разрыв стенки кисты и кровоизлияние в просвет кисты желтого тела.

Цистэктомия была выполнена 110 пациенткам (80.3 %), адгезиолизис — 75 (54.7 %), резекция яичника — 21 (15.3 %), сальпингоовариолизис — 39 (28.5 %), электрокоагуляция — 22 (16.1 %), биопсия яичника — 14 (10.2 %), пункция кисты —

ary — in 72 (52.5 %). Patients with secondary infertility had a history of up to 3 pregnancies.

A history of 61 patients (44.5 %) had surgery on the fallopian tubes, myomectomy — 16 (11.7 %). Eight patients (5.8 %) underwent appendectomy. In the main group of patients, repeated operations on the pelvic organs were more often performed ( $\chi^2 = 22.15$ ;  $p < 0.001$ ). During perform medical diagnostic laparoscopy all patients were chromohydrotubation, hysteroscopy.

Indications for ovarian surgery were: cyst rupture, intra-abdominal bleeding, pain syndrome, large size formations (more than 5–7 cm), persisting during 2–3 menstrual cycles, infertility, suspicion of a true tumor or endometriosis. Complicated course of FOC was observed in 44 (32.1 %) women, more often in the main group ( $p < 0.001$ ).

The operations were performed by laparoscopic approach in 132 (96.4 %) patients, laparotomy — in 5 (3.6 %). 76 (55.6 %) cases of functional ovarian cysts was represented by follicular cysts, 61 (44.4 %) of cysts of the yellow bodies. Paraovarian cysts were detected in 6 (4.4 %) patients.

In laparoscopy, follicular cysts were determined in the form of rounded formations of elastic consistency, with a diameter of 30 to 35 mm, with a thin capsule, with transparent content of a homogeneous nature. Cysts of the yellow body reached 50 mm in diameter, had a more pronounced, thickened wall and a folded inner surface. In some cases, there was a rupture of the cyst wall and hemorrhage in the lumen of the corpus luteum cyst.

Cystectomy was performed in 110 patients (80.3 %), lysis of adhesions — 75 (54.7 %), resection of the ovary — 21 (15.3 %), salpingoovariolysis — 39 (28.5 %), electrocoagulation — 22 (16.1 %), biopsy of the ovary — 14 (10.2 %), puncture of cyst — 13 (9.5 %), endothermocauterization — 8 (5.8 %), paraovariocystectomy — 8 (5.8 %), drilling — 6 (4.4 %) patients. Nine patients underwent two surgical interventions for recurrent ovarian cysts, six patients — 3. Patients of the main group had a history of repeated invasive interventions on the ovaries ( $p < 0.001$ ).

Chronic salpingitis in 92 (67.1 %) patients and paraovarian cyst in 6 (4.4 %) patients were diagnosed during therapeutic and diagnostic laparoscopy. The adhesive process of the small pelvis (3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> degree) ( $\chi^2 = 4.382$ ;  $p = 0.037$ ) and chronic salpingitis ( $\chi^2 = 7.215$ ;  $p = 0.008$ ) were more often diagnosed in patients of the main group. The results of chromohydrotubation disturbance of patency of the fallopian tubes in the form of full or partial obliteration detected in 20 (14.6 %) patients.

13 (9.5 %), эндотермокаутеризация — 8 (5.8 %), параовариоцистэктомия — 8 (5.8 %), дреллинг — 6 (4.4 %) пациенткам. Девять пациенток перенесли два оперативных вмешательства по поводу рецидивующих кист яичников, шесть пациенток — 3. У пациенток основной группы в анамнезе чаще присутствовали повторные инвазивные вмешательства на яичниках ( $p < 0.001$ ).

При проведении лечебно-диагностической лапароскопии были диагностированы хронический сальпингит у 92 (67.1 %) пациенток, параовариальная киста у 6 (4.4 %). Спаечный процесс малого таза (3-й и 4-й степени) ( $\chi^2 = 4.382$ ;  $p = 0.037$ ) и хронический сальпингит ( $\chi^2 = 7.215$ ;  $p = 0.008$ ) чаще диагностировались у пациенток основной группы. По результатам хромогидротубации нарушение проходимости маточных труб в виде полной либо частичной облитерации выявлено у 20 (14.6 %) пациенток.

Исследуемые группы были разделены на подгруппы: А — раннего репродуктивного возраста (18–34 года), Б — позднего репродуктивного возраста (35–45 лет). В табл. 1 представлены значения серологических и ультразвуковых показателей овариального резерва у пациенток исследуемых групп. В группе пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста были выявлены значимые отличия в концентрации ФСГ и АМГ, а также ФАС ( $p < 0.001$ ), отличия в концентрации ингибина В были неопределенно значимыми в группе пациенток моложе 35 лет ( $p = 0.04$ ). При анализе не выявлено статистически значимых различий в суммарном объеме яичников в исследуемых группах.

У 41 пациентки основной группы (77.3 %) концентрация АМГ была ниже уровня 1.1 нг/мл, тогда как в группе сравнения подобное снижение фиксировалось только у 4 пациенток (4.8 %). Значения ФСГ у пациенток группы сравнения, как правило, находились в пределах от 3 до 8 мМЕ/мл. У 31 (58.5 %) пациентки основной группы концентрация ФСГ оказывалась выше 10 мМЕ/мл и значимо отличалась от таковой в группе сравнения ( $p < 0.001$ ). У 10 пациенток основной группы (18.9 %) концентрация ингибина В была ниже 45 пг/мл.

В табл. 2 представлены показатели овариального резерва у пациенток с различными факторами снижения овариального резерва в анамнезе. Суммарный объем яичников не отличался в исследуемых группах. В группе пациенток с повторными операциями на органах малого таза выявлены значимое повышение концентрации ФСГ, снижение концентрации АМГ. У пациенток с ослож-

The study groups were divided into subgroups: А — early reproductive age (18–34 years), В — late reproductive age (35–45 years). In Table 1 the values of serological and ultrasound parameters of ovarian reserve in patients of the studied groups are presented. In the group of patients of early and late reproductive age, significant differences in the concentration of FSH and AMH, as well as AFC ( $p < 0.001$ ), differences in the concentration of inhibin В were found to be vaguely significant in the group of patients younger than 35 years ( $p = 0.04$ ). The analysis revealed no statistically significant differences in the total volume of ovaries in the study groups.

In 41 patients of the main group (77.3 %), the concentration of AMH was lower than 1.1 ng/ml, while in the comparison group such a decrease was recorded only in 4 patients (4.8 %). The values of FSH in patients of the comparison group were usually in the range of 3 to 8 mIU/ml. In 31 (58.5 %) patients of the main group the concentration of FSH was higher than 10 IU/ml, and significantly differed from that in the comparison group ( $p < 0.001$ ). In 10 patients of the main group (18.9 %) inhibin В concentration was below 45 pg/ml.

Table 2 presents indicators of ovarian reserve in patients with different factors of ovarian reserve decrease in history. Total ovarian volume did not differ in the study groups. In the group of patients with repeated operations on the pelvic organs revealed a significant increase in the concentration of FSH, a decrease in the concentration of AMH. In patients with a complicated course of functional ovarian cysts diagnosed pronounced increase in the concentration of FSH, a reduction of the AFC. In patients with pelvic inflammatory diseases in history, the concentration of AMH did not show statistically significant differences from the indicators in the comparison group, and the number of antral follicles was lower than in the comparison group.

The wall of the cyst of the yellow body histologically consisted of connective tissue, on the inner surface of which a layer of luteal cells was located. The wall of follicular cysts also consisted of connective tissue, the inner surface of which was lined with small cubic cells. Luteinization of the epithelium was noted. Functional cysts with almost complete absence of epithelial lining were revealed.

Thus, in the group of patients with potentially poor response to controlled ovarian hyperstimulation, repeated operations on the pelvic organs were

**Таблица 1.** Показатели овариального резерва,  $Me (Q_{25}-Q_{75})$   
**Table 1.** Ovarian reserve indices,  $Me (Q_{25}-Q_{75})$ 

Показатель Indicator	Ранний репродуктивный возраст — А / Early reproductive age — А			Поздний репродуктивный возраст — Б / Late reproductive age — В			Контроль III / Control III (n = 15)
	Основная группа I / Main group I (n = 25)	Группа сравнения II / Comparison group II (n = 62)	IA–IIA p	Основная группа I / Main group I (n = 28)	Группа сравнения II / Comparison group II (n = 22)	IB–IIB p	
ФСГ, мМЕ/мл FSH, mIU/ml	11.7 (8.02–17.45)***	7.2 (5.6–8.9)**	<0.001	11.2 (7.7–15.0)****	7.2 (6.5–8.2)**	<0.001	3.61 (2.10–5.30)
АМГ, нг/мл AMH, ng/ml	0.6 (0.5–0.8)****	3.94 (2.08–5.87)	<0.001	0.79 (0.21–1.16)****	1.98 (1.5–3.33)*	<0.001	3.21 (2.80–3.81)
Ингибин В, пг/мл Inhibin B, pg/ml	38.0 (16.3–66.2)***	72.7 (41.2–95.0)*	0.040	56.6 (19.4–99.5)**	64.7 (43–91.6)*	0.586	126.00 (116.00–128.00)
Суммарный объем яичников, см <sup>3</sup> The total volume of the ovaries, cm <sup>3</sup>	15.7 (9.5–23.2)	18.2 (12.7–24.4)	0.316	13.0 (10.7–23.7)	14.0 (11.2–16.5)	0.825	13.30 (11.00–16.60)
ФАС AFC	6.0 (4.2–9.7)****	11.0 (8.0–19.7)	<0.001	3.5 (2–5.2)****	8.5 (7.0–10.0)*	<0.001	15.00 (7.00–18.00)

Примечания:  $Me$  — медиана;  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  — 25-й и 75-й проценти соответственно; \* в сравнении с группой сравнения выявлены различия со значимостью  $p < 0.05$ ; \*\* в сравнении с группой сравнения выявлены различия со значимостью  $p < 0.001$ ; \* в сравнении с группой контроля выявлены различия со значимостью  $p < 0.05$ ; \*\* в сравнении с группой контроля выявлены различия со значимостью  $p < 0.001$ .

Notes:  $Me$  — median;  $Q_{25}$  and  $Q_{75}$  — 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles respectively; \* compared with the comparison group differences with significance of  $p < 0.05$ ; \*\* compared with the comparison group differences with significance of  $p < 0.001$ ; \* in comparison with the control group differences with significance of  $p < 0.05$ ; \*\* in comparison with the control group differences with significance of  $p < 0.001$ .

ненным течением ФКЯ диагностированы выраженные повышение концентрации ФСГ, снижение ФАС. У пациенток с воспалительными заболеваниями ОМТ в анамнезе концентрация АМГ не демонстрировала статистически значимых отличий от показателей в группе сравнения, а количество антральных фолликулов было ниже, чем в группе сравнения.

Гистологически стенка кисты желтого тела состояла из соединительной ткани, на внутренней поверхности которой располагался слой лютеиновых клеток. Стенка фолликулярных кист также состояла из соединительной ткани, внутренняя поверхность которой была выстлана мелкими кубическими клетками. Отмечалась лютеинизация эпителия. Выявлялись функциональные кисты с практически полным отсутствием эпителиальной выстилки.

Таким образом, в группе пациенток с потенциально бедным ответом на контролируруемую овариальную гиперстимуляцию чаще выполнялись повторные операции на органах малого таза, чаще

performed more often, complicated course of FOC was diagnosed more often. The adhesive process of the small pelvis (3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> degree) and chronic salpingitis were more common in patients of the main group.

Surgical aggression during surgery for functional ovarian cysts is one of the risk factors for reduction of ovarian reserve and a criterion of potentially poor response to controlled induction of superovulation using assisted reproductive technologies [6]. The decrease in ovarian reserve is characterized by the following indicators: FSH more than 10 mIU/ml, inhibin B in less than 40 pg/ml, AMH < 1.1 ng/ml, ovarian volume less than 5 cm<sup>3</sup>, the number of antral follicles less than 3 in each ovary (or less than 7 in both ovaries) [11].

Surgical trauma of the ovary leads to deep disorders of blood circulation and innervation of the organ, to the death of some of its key elements, which, in turn, causes hormonal imbalance with subsequent clinical manifestations in the form of

**Таблица 2.** Показатели овариального резерва у пациенток с различными факторами снижения овариального резерва в анамнезе,  $Me (Q_{25}-Q_{75})$ **Table 2.** Ovarian reserve indices in patients with various factors of an ovarian reserve decrease in the anamnesis,  $Me (Q_{25}-Q_{75})$ 

Показатели / Indicators		ФСГ, мМЕ/мл FSH, mIU/ml	АМГ, нг/мл AMH, ng/ml	Ингибин В, пг/мл Inhibin B, pg/ml	ФАС / AFC	Суммарный объем яични- ков, см <sup>3</sup> The total volume of the ovaries, cm <sup>3</sup>
Опера- ции на ОМТ / Opera- tions on the pelvic organs	Повторная Repeated (n = 65)	9.04 (6.7–11.7)*	1.81 (0.76–3.7)*	64.8 (37.8–92.0)	9.0 (5.0–12.0)	17.0 (11.6–23.0)
	Первичная Primary (n = 72)	7.50 (5.9–9.8)	1.70 (0.7–4.48)	62.9 (38.1–99.2)	7.0 (5.0–10.0)	14.6 (11.1–23.3)
	<i>p</i>	0.024	0.031	0.660	0.215	0.989
Течение ФКЯ / The course of FOC	Осложненное Complicated (n = 33)	10.60 (7.6– 13.5)*	1.90 (0.9–2.9)	72.9 (46.8–96.3)	6.0 (3.5–10.9)*	13.3 (8.3–19.3)
	Неосложнен- ное Uncomplicated (n = 104)	9.20 (8.3–10.2)	2.60 (2.2–4.4)	70.7 (52.4–110)	8.0 (7.3–14.6)	16.5 (13.9–30.7)
	<i>p</i>	0.037	0.553	0.912	0.028	0.128
Воспа- литель- ные забо- левания ОМТ / Inflam- matory diseases of the pelvic organs	Есть / Present (n = 78)	8.2 (7.1–10.4)	3.3 (2.2–4.3)	64.4 (43.4–134)	7.0 (5.3–13.1)*	17.8 (11.3–34.3)
	Нет / Not present (n = 59)	9.4 (8.1–12.9)	1.3 (1.1–4.3)	73.5 (53.2–86.2)	8.5 (6.4–16.2)	13.1 (10.2–27.3)
	<i>p</i>	0.133	0.304	0.823	0.036	0.345

Пр и м е ч а н и е.  $Me$  — медиана;  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  — 25-й и 75-й процентиля соответственно; \* в сравнении с группой сравнения выявлены различия со значимостью  $p < 0.05$ .

Note.  $Me$  — median;  $Q_{25}$  and  $Q_{75}$  — 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles respectively; \* compared with the comparison group differences with significance of  $p < 0.05$ .

диагностировалось осложненное течение ФКЯ. Спаечный процесс малого таза (3-й и 4-й степени) и хронический сальпингит чаще встречались у пациенток основной группы.

Хирургическая агрессия при операциях по поводу ФКЯ является одним из факторов риска снижения овариального резерва и критерием потенциально бедного ответа на контролируруемую индукцию суперовуляции при использовании вспомогательных репродуктивных технологий [6]. Снижение овариального резерва характеризуется следующими показателями: ФСГ более 10 мМЕ/мл, ингибин В менее 40 пг/мл, АМГ < 1.1 нг/мл, объем яичников менее 5 см<sup>3</sup>, количество антральных фолликулов менее 3 в каждом яичнике (или менее 7 в обоих яичниках) [11].

menstrual dysfunction, reduction of ovarian reserve, infertility [6].

In the present study, menstrual disorders were more common in the main group of patients, which is a symptom of a decrease in the functional activity of the reproductive system of women with a reduced ovarian reserve. Various thermal energies, realized in the ovarian tissues, in the later periods after the operation have a significant suppressive effect on steroidogenesis, as evidenced by the increase in the concentration of FSH in the follicular phase of the menstrual cycle. Menstrual disorders by type of chronic abnormal uterine bleeding was observed in every third patient in the form of heavy uterine bleeding and intermenstrual uterine bleeding. Abnormal uterine bleeding in the form of inter-

Операционная травма яичника ведет к глубоким расстройствам кровообращения и иннервации органа, к гибели части ее ключевых элементов, что, в свою очередь, вызывает гормональный дисбаланс с последующими клиническими проявлениями в виде нарушения менструальной функции, снижения овариального резерва, инфертильности [6].

В настоящем исследовании в основной группе пациенток чаще встречались нарушения менструальной функции, что является симптомом уменьшения функциональной активности репродуктивной системы женщин со сниженным овариальным резервом. Различные термические энергии, реализованные в тканях яичника, в поздние сроки после операции оказывают значительное супрессивное влияние на стероидогенез, о чем свидетельствует повышение концентрации ФСГ в фолликулярную фазу менструального цикла. Нарушения менструального цикла по типу хронических аномальных маточных кровотечений (АМК) наблюдались у каждой третьей пациентки в виде обильных маточных кровотечений и межменструальных маточных кровотечений (ММК). АМК в виде ММК, олигоменорея чаще встречались в основной группе.

Тесная анатомическая и функциональная взаимосвязь матки, маточных труб и яичников предполагает, что оперативное вмешательство на одном из этих органов приводит к изменениям в другом. Повторные операции на ОМТ нарушают кровоснабжение и приводят к снижению ОР. В основной группе пациенткам чаще выполнялись повторные операции на органах малого таза. Спаечный процесс малого таза (3-й и 4-й степени) и хронический сальпингит с окклюзией маточных труб чаще диагностировались у пациенток основной группы. Осложненное течение ФКЯ наблюдалось чаще в основной группе ( $p < 0.001$ ). Повторные операции на яичниках также чаще выполнялись пациенткам основной группы.

Кистозные образования чаще выявлялись в правом яичнике (70.1 %) по сравнению с левым (29.9 %). Это согласуется с данными, опубликованными в аналогичных исследованиях групп пациенток с ФКЯ, и является подтверждением теории более ранней и более высокой функциональной активности правого яичника по сравнению с левым.

В патогенезе формирования фолликулярных кист ключевые роли играют персистенция неовулировавшего фолликула и накопление в его полости фолликулярной жидкости. Стенки кист со-

menstrual uterine bleeding, oligomenorrhea were more common in the main group.

The close anatomical and functional relationship of the uterus, fallopian tubes and ovaries suggests that surgery on one of these organs leads to changes in the other. Repeated operations on the pelvic organs disrupt blood supply and reduce the OR. In the main group of patients, repeated operations on the pelvic organs were performed more often. Small pelvic adhesions (3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> degree) and chronic salpingitis with tubal occlusion were more often diagnosed in patients of the main group. Complicated course of FOC was observed more often in the main group ( $p < 0.001$ ). Repeated operations on the ovaries were also performed more often in patients of the main group.

Cystic formations were more often detected in the right ovary (70.1 %) compared to the left one (29.9 %). This is consistent with the data published in similar studies of groups of patients with FOC, and is a confirmation of the theory of earlier and higher functional activity of the right ovary compared to the left.

In the pathogenesis of the formation of follicular cysts, the persistence of the unovulated follicle and the accumulation of follicular fluid in its cavity play key roles. The walls of the cysts contain granulosa and theca cells. Follicular cysts are the result of multifactorial causes, among which a key role is given to the disruption of the hypothalamus – pituitary – ovaries system, which leads to desynchronization of the activity of biochemical factors involved in the intrafollicular mechanism of ovulation, including prostaglandins, proteolytic enzymes, oxytocin and relaxin. The formation of cysts of the corpus luteum caused by hormonal imbalances and poor circulation and lymphatic drainage in the tissues of the ovary. Luteinized granulosa and theca cells are located in the wall of the cyst in the form of layers or separate groups.

Thus, for the formation of a potentially poor response to stimulation with characteristic indicators of reduced ovarian reserve (increased concentration of FSH, decreased concentration of AMH and AFC), significant factors are: surgery on the ovaries, repeated surgery not only on the ovaries, but also on other organs of the small pelvis (uterus, fallopian tubes), inflammatory processes (adhesions, salpingitis). It was found that the severity of ovarian reserve reduction was higher in complicated clinical course of functional ovarian cysts.

держат гранулезные и тека-клетки. Фолликулярные кисты являются результатом многофакторных причин, среди которых ключевая роль отводится нарушению в системе гипоталамус — гипофиз — яичники, что приводит к десинхронизации активности биохимических факторов, участвующих в интрафолликулярном механизме овуляции, включая простагландины, протеолитические ферменты, окситоцин и релаксин. Образование кист желтого тела вызвано также гормональным дисбалансом и нарушением кровообращения и лимфооттока в тканях яичника. Лютеинизированные гранулезные и тека-клетки располагаются в стенке кисты в виде пластов или отдельных групп.

Таким образом, для формирования потенциально бедного ответа на стимуляцию с характерными показателями сниженного овариального резерва (повышение концентрации ФСГ, снижение концентрации АМГ и ФАС) значимыми факторами являются: операции на яичниках, повторные хирургические вмешательства не только на яичниках, но и на других органах малого таза (матка, маточные трубы), воспалительные процессы (спаечный процесс, сальпингит). Установлено, что выраженность снижения овариального резерва выше при осложненном клиническом течении ФКЯ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гасимова Д.М., Рухляда Н.Н. Клинико-анамнестические особенности пациенток с осложнениями доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 4. С. 72–77. doi: 10.17116/rosakush201717472-77.
2. Abduljabbar H.S., Bukhari Y.A., Al Hachim E.G. et al. Review of 244 cases of ovarian cysts // Saudi Med. J. 2015. Vol. 36 (7). P. 834–838.
3. Никогосян С.О., Кузнецов В.В., Загаштоков А.З. Экстренное и плановое лечение новообразований придатков матки // Акушерство и гинекология. 2017. № 6. С. 10–17. doi: 10.18565/aig.2017.6.10-6.
4. Каримов З.Д., Исмаилова Ф.Т., Хусонходжаева М.Т., Азимова Ф.М. Стратегия и тактика лечения опухолевидных образований яичников в ургентной гинекологии // Акушерство и гинекология. 2012. № 5. С. 93–96.
5. Farghaly S.A. Current diagnosis and management of ovarian cysts // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 41 (6). P. 609–612.
6. Гасимова Д.М., Рухляда Н.Н. Состояние репродуктивной системы у женщин после хирургических вмешательств на яичниках // Забайкальский мед. вестн. 2014. № 3. С. 117–126.
7. Меджидова К.К., Алиева Х.Г., Гасанова М.А. и др. Лечение кист яичника // Проблемы репродукции. 2014. № 5. С. 35–38.

## CONCLUSION

The most pronounced decrease in ovarian reserve is observed in complicated clinical course of FOC (rupture, hemorrhage). The degree of severity of reduction of ovarian reserve depends on the number of invasive interventions on the ovaries, the presence of adhesions 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> degree, as well as concomitant inflammation of the pelvic organs in the form of chronic salpingitis.

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее выраженное снижение овариального резерва наблюдается при осложненном клиническом течении ФКЯ (разрыв, кровоизлияние). Степень выраженности снижения овариального резерва зависит от количества инвазивных вмешательств на яичниках, наличия спаечного процесса 3-й и 4-й степени, а также сопутствующих воспалительных процессов органов малого таза в виде хронического сальпингита.

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

## REFERENCES

1. Gasymova D.M., Rukhlyada N.N. (2017). Clinical and anamnestic characteristics of patients with complications of benign tumors and tumor-like masses of the ovary. *Russ. Bull. Obstetrics-Gynecology*, 17, 4, 72–77. doi: 10.17116/rosakush201717472-77.
2. Abduljabbar H.S., Bukhari Y.A., Al Hachim E.G. et al. (2015). Review of 244 cases of ovarian cysts. *Saudi Med. J.*, 36, 7, 834–838.
3. Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V., Zagashnikov A.Z. (2017). Emergency and elective surgical management of tumors of the uterine appendages. *Obstetrics and Gynecology*, 6, 10–17. doi: 10.18565/aig.2017.6.10-6.
4. Karimov Z.D., Ismailova F.I., Khusonkhodzhaeva M.T., Azimova F.M. (2012). Treatment strategy and tactics for ovarian tumor-like lesions in urgent gynecology. *Obstetrics and Gynecology*, 5, 93–96.
5. Farghaly S.A. (2014). Current diagnosis and management of ovarian cysts. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 41, 6, 609–612.
6. Gasymova D.M., Rukhlyada N.N. (2014). State of the female reproductive system after surgery on the ovaries. *Transbaikalian Medical Bull.*, 3, 117–126. In Russ.
7. Medjidova K.K., Alieva Ch.G., Gasanova M.A. et al. (2014). The treatment of the ovarian cysts. *Russ. J. Human Reprod.*, 5, 35–38.

8. Kim J.H., Lee S.M., Lee J.-H. et al. Successful conservative management of ruptured ovarian cysts with hemoperitoneum in healthy women // *PLoSOne*. 2014. Vol. 9 (3): e91171. doi: 10.1371/journal.pone.0091171.
9. Ye X., Yang Y., Sun X. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 212 (1): 53.e1-53.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.027.
10. Петров И.А., Тихоновская О.А., Куприянова И.И. и др. Механизмы вторичной недостаточности яичников при операциях на органах малого таза (экспериментальное исследование) // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. Т. 9, № 4. С. 6–17.
11. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Титов Д.С., Лаптева Н.В. Клиническое значение овариального резерва в реализации репродуктивной функции // *Акушерство и гинекология*. 2014. № 4. С. 11–16.
8. Kim J.H., Lee S.M., Lee J.-H. et al. (2014). Successful conservative management of ruptured ovarian cysts with hemoperitoneum in healthy women. *PLoSOne*, 9, 3: e91171. doi: 10.1371/journal.pone.0091171.
9. Ye X., Yang Y., Sun X. (2015). A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 212, 1: 53.e1-53.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.027.
10. Petrov I.A., Tikhonovskaja O.A., Kuprijanova I.I. et al. (2015). The mechanisms of secondary ovarian failure at operations on the pelvic organs (experimental study). *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 9, 4, 6–17.
11. Gasparov A.S., Dubinskaya E.D., Titov D.S., Lapteva N.V. (2014). Clinical value of the ovarian reserve in reproductive function. *Obstetrics and Gynecology*, 4, 11–16.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Волченко Дарья Александровна** — аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

**Тихоновская Ольга Анатольевна** — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

**Петров Илья Алексеевич** — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

**Логвинов Сергей Валентинович** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

**Мунгалова Анастасия Дмитриевна** — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

**Образец цитирования:** Волченко Д.А., Тихоновская О.А., Петров И.А., Логвинов С.В., Мунгалова А.Д. Состояние овариального резерва у пациенток с функциональными кистами яичников // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 1. С. 18–27.

## ABOUT THE AUTHORS

**Volchenok Daria Aleksandrovna** — Graduate Student of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk).

**Tikhonovskaya Olga Anatolyevna** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University (Tomsk).

**Petrov Ilya Alekseevich** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University (Tomsk).

**Logvinov Sergey Valentinovich** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk).

**Mungalova Anastasia Dmitrievna** — Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University (Tomsk).

**Citation example:** Volchenok D.A., Tikhonovskaya O.A., Petrov I.A., Logvinov S.V., Mungalova A.D. (2019). The state of ovarian reserve in patients with functional ovarian cysts. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 18–27.

## Оценка пролиферативных и антипролиферативных свойств клеток эндометрия при его гиперплазии, ассоциированной с хроническим эндометритом

Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Семенов Ю.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск)

## Evaluation of the proliferative and antiproliferative properties of endometrial cells during its hyperplasia associated with chronic endometritis

Kazachkova E.A., Zatvornitskaya A.V., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., Semenov Yu.A.

South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

### АННОТАЦИЯ

Проведена оценка пролиферативных и антипролиферативных свойств клеток эндометрия при его гиперплазии, ассоциированной с хроническим эндометритом (ХЭ). В исследование вошли 60 пациенток, из них у 20 при гистологическом изучении биоптатов эндометрия выявлены гиперплазия эндометрия без атипии, ассоциированная с ХЭ (I группа), у 20 — ХЭ (II группа) и у 20 — нормальный эндометрий (III группа — группа контроля). Установлено, что при гиперплазии эндометрия, ассоциированной с ХЭ, наблюдается повышенная экспрессия Ki-67 (площадь иммунопозитивных структур составила  $22.73 \pm 2.03$  % по сравнению с  $7.43 \pm 1.05$  % в группе хронического эндометрита и 2.0 % в группе контроля) и p16<sup>INK4a</sup> (площадь иммунопозитивных структур достигла 30.0 % по сравнению с 5.8 % во II группе и 2.6 % в III группе). Уровень экспрессии p16<sup>INK4a</sup> прямо пропорционален уровню экспрессии Ki-67; коэффициент корреляции Спирмена составил 0.869,  $p = 0.0001$ , коэффициент Пирсона — 0.909,  $p = 0.0001$ .

Коэкспрессия Ki-67 и p16<sup>INK4a</sup> может быть сигналом нарушения клеточного цикла и требует поиска факторов, определяющих одновременную экспрессию этих маркеров при данной патологии.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит.

### ABSTRACT

Evaluation of proliferative and antiproliferative properties of endometrial cells during its hyperplasia associated with chronic endometritis (CE) was carried out. The study included 60 patients, during histological examination of endometrial biopsies it became known that 20 of them had endometrial hyperplasia without atypia associated with CE (group I), 20 — CE (group II) and 20 — with normal endometrium (group III — control group). It was found that hyperplasia of the endometrium associated with CE was associated with increased expression of Ki-67 (the area of immunopositive structures was  $22.73 \pm 2.03$  % compared to  $7.43 \pm 1.05$  % in the group of chronic endometritis and to 2.0 % in the control group) and p16<sup>INK4a</sup> (the area of immunopositive structures reached 30.0 % compared to 5.8 % in group II and 2.6 % in group III). The level of expression of p16<sup>INK4a</sup> is directly proportional to the expression level of Ki-67; Spearman rank correlation coefficient was 0.869,  $p = 0.0001$ , Pearson correlation coefficient — 0.909,  $p = 0.0001$ .

Co-expression of Ki-67 and p16<sup>INK4a</sup> may be a signal of cell cycle disorders and requires the search for factors determining the simultaneous expression of these markers in this pathology.

**Keywords:** endometrial hyperplasia, chronic endometritis.

### ВВЕДЕНИЕ

В структуре женских онкологических заболеваний рак эндометрия занимает сегодня 2-е ме-

### INTRODUCTION

Endometrial cancer is currently ranked 2<sup>nd</sup> in the structure of female cancer [1]. Its development

Поступила 14.01.2019  
Принята 24.01.2019

\*Автор, ответственный за переписку  
Затворницкая Александра Вадимовна: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.  
E-mail: monostyle@list.ru

Received 14.01.2019  
Accepted 24.01.2019

\*Corresponding author  
Zatvornitskaya Aleksandra Vadimovna: South Ural State Medical University, 64, Vorovskogo Str, Chelyabinsk, 454092, Russia.  
E-mail: monostyle@list.ru

сто [1]. Его развитие коррелирует с гиперплазией эндометрия (ГЭ). Исследование маркеров, позволяющих определить риск возможной онкотрансформации эндометрия при ГЭ, является актуальным. Следует отметить, что ГЭ нередко ассоциирована с хроническим эндометритом (ХЭ), при этом в эпителии шейки матки часто регистрируется вирус папилломы человека (ВПЧ) [2]. Частота обнаружения бактериальных возбудителей при хроническом эндометрите снизилась в настоящее время в 2 раза, а выявление вирусных агентов выросло на треть [3]. При исследовании удаленных препаратов матки по поводу гиперпластических процессов эндометрия ВПЧ обнаруживают в 24 % случаев [4]. Известно, что увеличение экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и маркера антипролиферативной активности p16<sup>INK4a</sup> в клетках является предиктором онкологических заболеваний [5, 6]. В то же время исследования, посвященные оценке экспрессии этих маркеров в эндометрии при ГЭ, ассоциированной с ХЭ, малочисленны и противоречивы [7–9].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить пролиферативную и антипролиферативную активность клеток эндометрия при его гиперплазии, ассоциированной с ХЭ, на основе изучения экспрессии протеинов Ki-67 и p16<sup>INK4a</sup> в слизистой оболочке матки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 пациенток, из них у 20 при гистологическом изучении биоптатов эндометрия выявлены ГЭ без атипии, ассоциированная с ХЭ (I группа), у 20 — ХЭ (II группа) и у 20 — нормальный эндометрий (III группа — группа контроля). Критерии включения: репродуктивный возраст, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: овуляторная дисфункция, аденомиоз, миома матки, требующая хирургического лечения, атипичская ГЭ.

Биоптаты эндометрия получали на 18–22-й дни менструального цикла: в I группе — путем мануальной вакуумной аспирации под контролем гистероскопии, во II и III группах — путем пайпель-биопсии. Депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, микрофуксином по ван Гизону.

Плазматические клетки идентифицировали с помощью мышиных моноклональных антител (МКАТ) CD 138 / syndecan – 1 (clon B-A38, r.t.u., Cell Marque Sigma — Aldrick Company, USA). Для оценки маркера пролиферации Ki-67 использовали МКАТ к Ki-67 (Cell Marque, клон SP6, 1 : 100),

correlates with endometrial hyperplasia (EH). The study of markers to determine the risk of possible endometrial cancer transformation in EH is relevant. It should be noted that EH is often associated with chronic endometritis (CE), and the human papillomavirus (HPV) is often recorded in the epithelium of the neck of the uterus [2]. The frequency of detection of bacterial pathogens in chronic endometritis has now decreased by 2 times, and the detection of viral agents has increased by a third [3]. In the study of remote uterine preparations for hyperplastic processes of the endometrium, HPV is detected in 24 % of cases [4]. It is known that an increase in the expression of Ki-67 proliferation marker and p16<sup>INK4a</sup> antiproliferative activity marker in cells is a predictor of cancer [5, 6]. At the same time, studies on the evaluation of the expression of these markers in the endometrium in EH associated with CE are small and contradictory [7–9].

## AIM OF THE RESEARCH

To estimate proliferative and antiproliferative activity of endometrial cells in its hyperplasia associated with CE, based on the study of the expression of the proteins Ki-67 and p16<sup>INK4a</sup> in the lining of the uterus.

## MATERIALS AND METHODS

60 patients were examined, during histological examination of endometrial biopates it became known that 20 of them had EH without atypia associated with CE (group I), 20 — CE (group II) and 20 — with normal endometrium (group III — control group). Inclusion criteria: reproductive age, informed consent to participate in the study. Exclusion criteria: ovulatory dysfunction, adenomyosis, uterine fibroids requiring surgical treatment, atypical EH.

Endometrial biopates were obtained on 18<sup>th</sup>–22<sup>nd</sup> days of the menstrual cycle: in group I — by manual vacuum aspiration under hysteroscopy, in groups II and III — by pipel-biopsy. Deparaffination the sections were stained with hematoxylin and eosin, Van Gieson's stain.

Plasma cells were identified with mouse monoclonal antibodies (moAb) CD 138 / syndecan – 1 (clon B-A38, r.t.u. Cell Marque Sigma — “Aldrick Company”, USA). To assess the proliferation marker Ki-67 we used moAb to Ki-67 (Cell Marque, SP6 clone, 1 : 100), to estimate the p16<sup>INK4a</sup> expression level — specific serum to the protein p16<sup>INK4a</sup> from the CINtec histology kit (“mtm laboratories AG”,

для оценки уровня экспрессии p16<sup>INK4a</sup> — специфическую сыворотку к белку p16<sup>INK4a</sup> из набора CINtec histology kit (“mtm laboratories AG”, Germany). Изучение этих маркеров было основано на оценке интенсивности коричневого окрашивания ядер пораженных клеток. Анализировали равномерность распределения меток, интенсивность окраски, процент позитивно окрашенных клеток путем морфометрического анализа не менее 1000 клеток в 10 полях зрения. При отсутствии экспрессии p16<sup>INK4a</sup> и Ki-67 образцы считали негативными. При единичной экспрессии выявляли редкие одиночные клетки желез и стромы эндометрия с коричневым окрашиванием ядер; при очаговой — немногочисленные скопления клеток с ядрами, окрашенными в коричневый цвет; при диффузной экспрессии — клетки с коричневыми ядрами по всей толще эндометрия в железах и строме.

Для объективизации оценки экспрессии Ki-67 и p16<sup>INK4a</sup> использовали морфометрический анализатор изображений «ВидеоТест-Морфология 5.2» (Россия). Сравнение между группами проводили непараметрическими статистическими методами с использованием критерия Манна — Уитни. Пороговая величина вероятности ошибки устанавливалась традиционно на уровне, равном 0.05. Так как в большинстве случаев распределение не соответствовало закону нормального распределения, а также анализировались количественный и качественный признаки, для выявления взаимосвязи признаков вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона. Расчеты выполнены с помощью персонального компьютера с использованием статистического пакета Statistica 10 (StatSoft).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток I группы составил  $41.78 \pm 0.5$  года, во II группе —  $34.2 \pm 1.5$  года, в III группе —  $33.85 \pm 0.7$  года. Полученные результаты не имели статистически значимых отличий ( $p_{1,2} = 0.06$ ;  $p_{1,3} = 0.058$ ).

У всех женщин I группы зарегистрирована ГЭ без атипии в сочетании с ХЭ низкой степени активности и различной степени выраженности. Во II группе — умеренно выраженный ХЭ низкой степени активности, эндометрий ранней стадии фазы секреции менструального цикла. В III группе эндометрий соответствовал средней стадии фазы секреции.

При оценке пролиферативной активности эндометрия выявлено, что его образцы в группе контроля статистически значимо чаще негативны в отношении белка Ki-67. Площадь имму-

Germany). The study of these markers was based on the assessment of the intensity of brown staining of the nuclei of the affected cells. Uniformity of label distribution, color intensity, percentage of positively colored cells were analyzed by morphometric analysis of at least 1000 cells in 10 fields of view. In the absence of p16<sup>INK4a</sup> and Ki-67 expression, the samples were considered negative. Single expression revealed rare single cells of glands and stroma of endometrium with brown staining of nuclei; focal expression revealed few clusters of cells with brown colored nuclei; diffuse expression revealed cells with brown nuclei throughout the thickness of endometrium in glands and stroma.

To objectify the evaluation of Ki-67 expression and p16<sup>INK4a</sup>, the morphometric image analyzer “VideoTest-Morphology 5.2” (Russia) was used. Comparison between the groups was carried out by nonparametric statistical methods using the Mann — Whitney test. The error probability threshold was traditionally set at 0.05. Since in most cases the distribution did not correspond to the law of normal distribution, as well as quantitative and qualitative characteristics were analyzed, Spearman and Pearson correlation coefficients were calculated to identify the relationship between the characteristics. The calculations were performed using a personal computer using statistical package Statistica 10 (StatSoft).

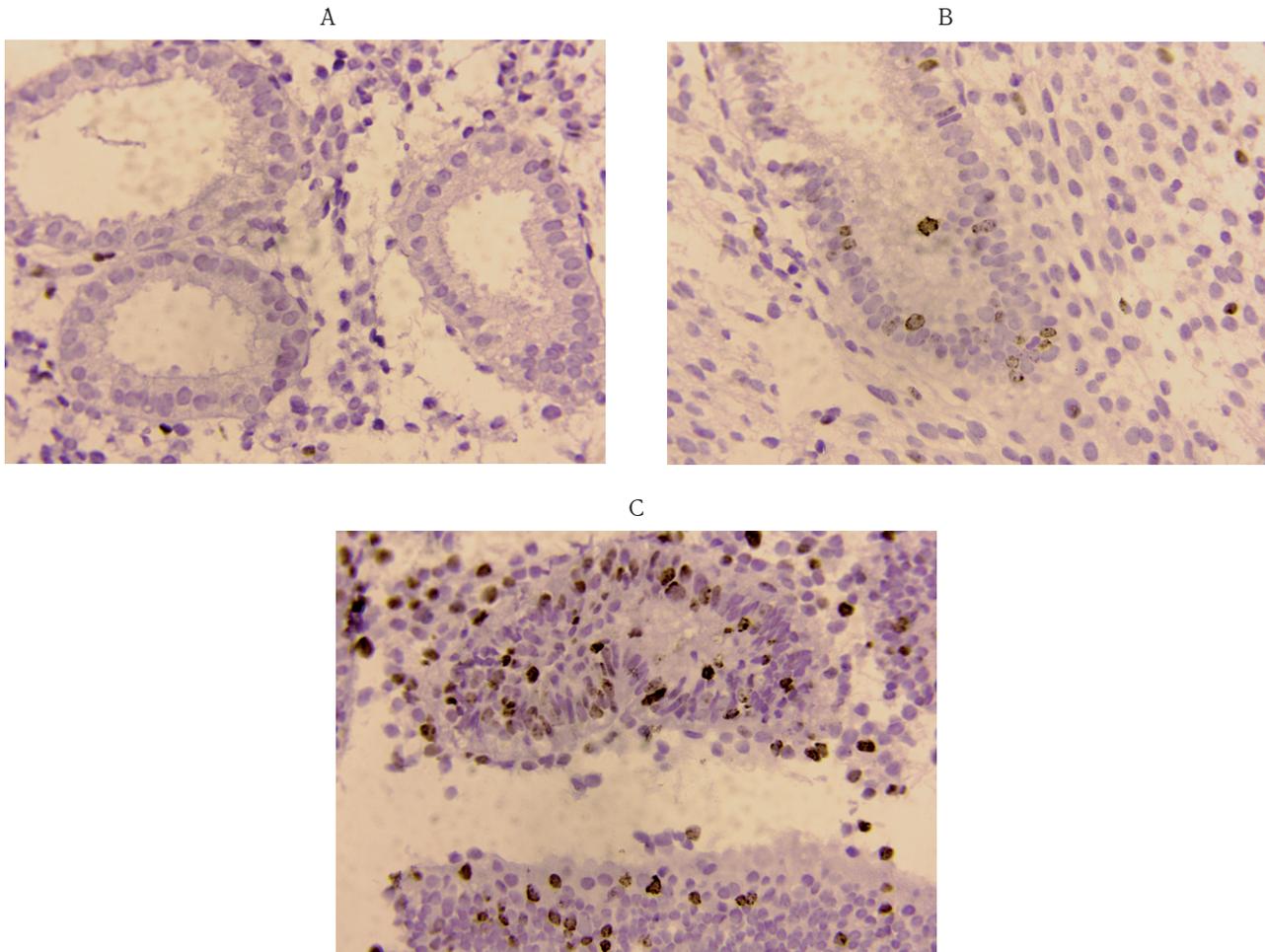
## RESULTS AND DISCUSSION

The mean age of I group patients was  $41.78 \pm 0.5$  years, in group II —  $34.2 \pm 1.5$  years, in group III —  $33.85 \pm 0.7$  years. The obtained results had no statistically significant differences ( $p_{1,2} = 0.06$ ;  $p_{1,3} = 0.058$ ).

In all women of group I, EH without atypia was registered in combination with low degree of activity and varying severity CE. In group II — moderately expressed low degree of activity of CE, the endometrium of the early stage of the secretion phase of the menstrual cycle. In group III, the endometrium corresponded to the middle stage of the secretion phase.

The evaluation of proliferative activity of the endometrium revealed that its samples in the control group were significantly more often negative for Ki-67 protein. The area of immunopositive structures was only 2.0 % (Fig. 1, A).

During CE (group II) a predominantly single form of Ki-67 expression was recorded. The area of immunopositive structures was  $7.43 \pm 1.05$  % ( $p_{2,1} = 0.00023$ ;  $p_{2,3} = 0.004$ ) (Fig. 1, B).



**Рис. 1.** Экспрессия Ki-67 (иммуногистохимический метод с антителами против Ki-67, полимеразная тест-система, увеличение (ув.) 400):  
 А – у пациенток группы контроля; В – при хроническом эндометрите низкой степени активности;  
 С – при гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом низкой степени активности  
**Fig. 1.** Expression of Ki-67 (immunohistochemical method with antibodies against Ki-67, polymerase test-system, magnification (magn.) 400):  
 А – in patients of the control group; В – in patients with chronic endometritis of low activity;  
 С – in patients with endometrial hyperplasia in combination with chronic endometritis of low activity

ноpositивных структур составила лишь 2.0 % (рис. 1, А).

При ХЭ (II группа) регистрировали преимущественно единичную форму экспрессии Ki-67. Площадь иммунопозитивных структур составила  $7.43 \pm 1.05$  % ( $p_{2,1} = 0.00023$ ;  $p_{2,3} = 0.004$ ) (рис. 1, В).

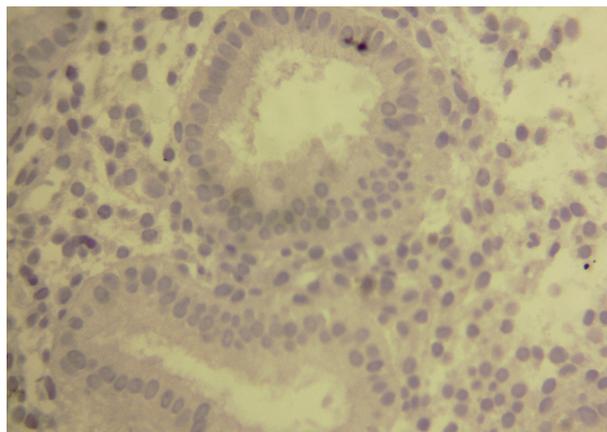
При ГЭ, ассоциированной с ХЭ (I группа), определяли диффузную форму экспрессии этого маркера. Площадь иммунопозитивных структур составила  $22.73 \pm 2.03$  % ( $p_{1,3} = 0.0003$ ,  $p_{1,2} = 0.0004$ ) (рис. 1, С).

Вышеизложенное свидетельствует о высокой пролиферативной активности клеток эпителия желез и стромы эндометрия при ГЭ, ассоциированной с ХЭ, и указывает на активно идущие процессы деления.

During EH associated with CE (group I) the diffuse form of expression of this marker was determined. The area of immunopositive structures was  $22.73 \pm 2.03$  % ( $p_{1,3} = 0.0003$ ;  $p_{1,2} = 0.0004$ ) (Fig. 1, C).

The foregoing demonstrates the high proliferative activity of epithelial cells of glands and stroma of endometrium at EH associated with CE and indicates the extensive process of division.

It is known that in normal epithelial cells, particularly of the neck of the uterus, p16<sup>INK4a</sup> protein is expressed in very small amounts and is not detected by immunohistochemical methods. At the same time, in diseases of the neck of the uterus associated with HPV, its excessive expression is observed [10, 11]. As for our material, 85 % of the endome-



**Рис. 2.** Отсутствие экспрессии p16<sup>INK4a</sup> в структурных компонентах слизистой оболочки матки пациентки группы контроля (иммуногистохимический метод с антителами против p16<sup>INK4a</sup>, полимеразная тест-система, ув. 400):  
**Fig. 2.** The lack of expression of p16<sup>INK4a</sup> in the structural components of the mucous membrane of the uterus of a female patient of the control group (immunohistochemical method with antibodies against p16<sup>INK4a</sup>, polymerase test-system, magn. 400)

Известно, что в нормальных эпителиальных клетках, в частности шейки матки, белок p16<sup>INK4a</sup> экспрессируется в очень малом количестве и иммуногистохимическими методами не выявляется. В то же время при заболеваниях шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, наблюдается избыточная его экспрессия [10, 11]. Что касается нашего материала, то в группе контроля 85 % образцов эндометрия были негативны в отношении белка p16<sup>INK4a</sup>, в 15 % зарегистрирована единичная форма его экспрессии исключительно в поверхностном эпителии. Нельзя исключить, что это связано с возможным транзитным характером папилломавирусной инфекции. Средняя площадь иммунопозитивных структур в группе контроля составила 2.6 % (рис. 2).

При ХЭ (II группа) только 5 % образцов эндометрия были негативны в отношении p16<sup>INK4a</sup>. У 95 % зарегистрирована единичная форма экспрессии белка p16<sup>INK4a</sup>. Средняя площадь иммунопозитивных структур — 5.8 % (рис. 3, А).

При ГЭ, ассоциированной с ХЭ (I группа), в 10 % образцы эндометрия были негативны в отношении p16<sup>INK4a</sup>, в 80 % установлена диффузная и в 10 % — очаговая экспрессия p16<sup>INK4a</sup>. Средняя площадь иммунопозитивных структур достигла 30 % ( $p_{1,2} = 0.0001$ ;  $p_{1,3} = 0.0001$ ) (рис. 3, В).

В эпителии шейки матки у 20 % этих женщин зарегистрирован ВПЧ 16, 31 и 58-го типов.

Сопоставление уровней экспрессии Ki-67 и p16<sup>INK4a</sup> в эндометрии у женщин с ГЭ, ассоциированной с ХЭ, показало, что уровень экспрессии p16<sup>INK4a</sup> прямо пропорционален уровню экспрессии Ki-67. Коэффициент корреляции Спирмена составил 0.869,  $p = 0.0001$ , коэффициент Пирсона — 0.909,  $p = 0.0001$  (рис. 4).

trial samples in the control group were negative for p16<sup>INK4a</sup> protein, and 15 % had a single form of its expression exclusively in the surface epithelium. It cannot be excluded that this is due to the possible transient nature of papillomavirus infection. The average area of immunopositive structures in the control group was 2.6 % (Fig. 2).

During CE (group II) only 5 % of endometrial samples were negative for p16<sup>INK4a</sup>. A single form of p16<sup>INK4a</sup> protein expression was registered in 95 % of patients. The average area of immunopositive structures — 5.8 % (Fig. 3, A).

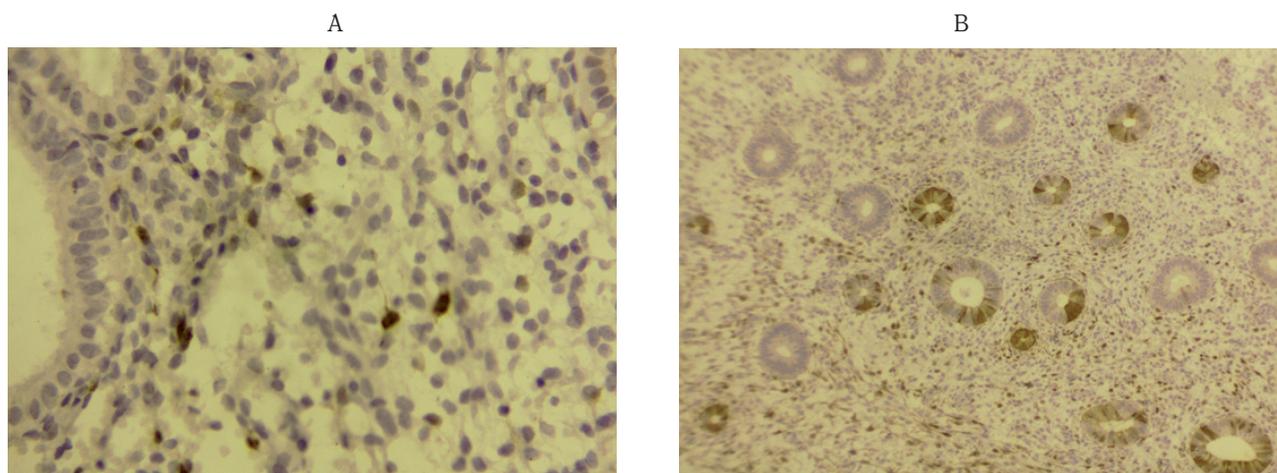
During EH associated with CE (group I), 10 % of samples of the endometrium were negative in relation to p16<sup>INK4a</sup>, 80 % — found to have a diffuse and 10 % — focal p16<sup>INK4a</sup> expression. The average area of the immunopositive structures was reached 30 % ( $p_{1,2} = 0.0001$ ;  $p_{1,3} = 0.0001$ ) (Fig. 3, B).

In the epithelium of the neck of the uterus, 20 % of these women had HPV of 16, 31 and 58 types.

Comparison of the expression levels of Ki-67 and p16<sup>INK4a</sup> in the endometrium in women with EH associated with CE, showed that the level of expression of p16<sup>INK4a</sup> is directly proportional to the expression level of Ki-67. Spearman rank correlation coefficient was 0.869,  $p = 0.0001$ , Pearson correlation coefficient was 0.909,  $p = 0.0001$  (Fig. 4).

## CONCLUSION

During EH associated with CE, there is both a pronounced proliferative activity of the cells of the epithelium of the glands and stroma of the endometrium and a high antiproliferative activity. Co-ex-

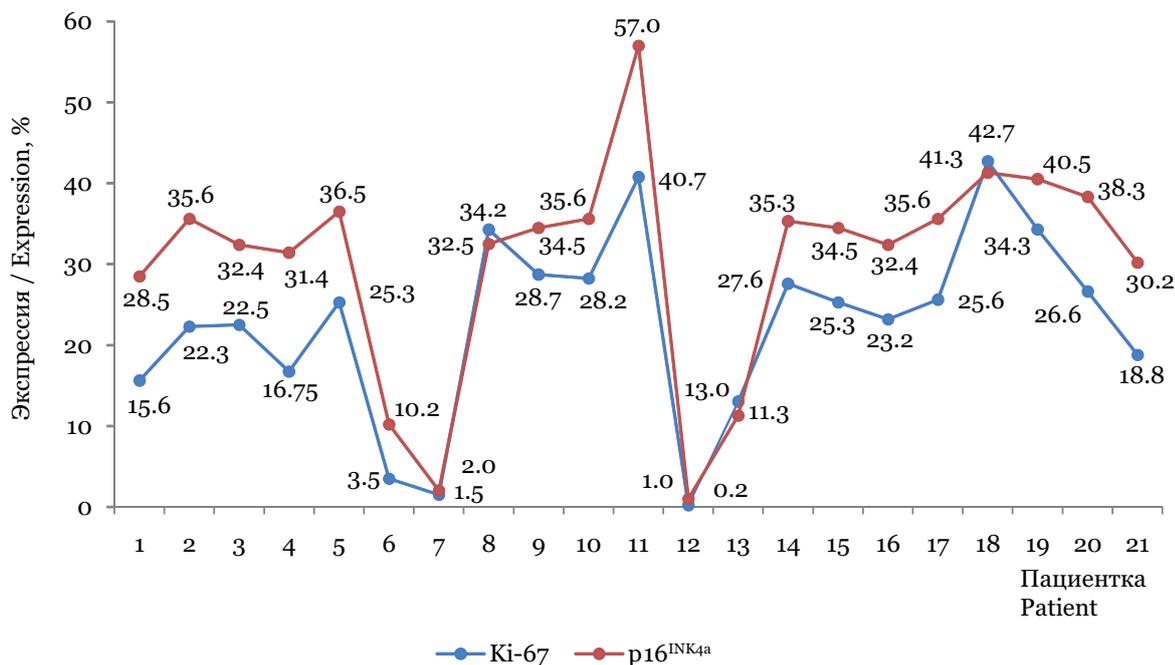


**Рис. 3.** Экспрессия p16<sup>INK4a</sup> (иммуногистохимический метод с антителами против p16<sup>INK4a</sup>, полимеразная тест-система, ув. 400):

А – в ядрах клеток стромы эндометрия пациентки с хроническим эндометритом низкой степени активности;  
 В – в ядрах glandulocytov желез и клеток стромы слизистой оболочки матки у пациентки с гиперплазией эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом низкой степени активности

**Fig. 3.** Expression of p16<sup>INK4a</sup> (immunohistochemical method with antibodies against p16<sup>INK4a</sup>, polymerase test-system, magn. 400):

A – in the nuclei of stromal cells of the endometrium of a patient with chronic endometritis low degree of activity;  
 B – in the nuclei of glandulocytov glands and stromal cells of the uterine mucosa in a patient with endometrial hyperplasia in combination with chronic endometritis low degree of activity



**Рис. 4.** Графическое сопоставление уровней экспрессии p16<sup>INK4a</sup> и Ki-67 в эндометрии у пациенток с гиперплазией эндометрия, ассоциированной с хроническим эндометритом

**Fig. 4.** Graphical comparison of p16<sup>INK4a</sup> and Ki-67 expression levels in the endometrium in patients with endometrial hyperplasia associated with chronic endometritis

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ГЭ, ассоциированной с ХЭ, наблюдается как выраженная пролиферативная активность клеток эпителия желез и стромы эндоме-

pression of Ki-67 and p16<sup>INK4a</sup> may be a signal of cell cycle disorders and requires the search for factors determining the simultaneous expression of these markers in this pathology.

трия, так и высокая антипролиферативная активность. Коэкспрессия Ki-67 и p16<sup>INK4a</sup> может быть сигналом нарушения клеточного цикла и требует поиска факторов, определяющих одновременную экспрессию этих маркеров при данной патологии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 16 с.
- Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Е., Рогозина А.А. Клинико-анамнестические особенности и структура эндометрия женщин с гиперплазией слизистой оболочки матки в различные возрастные периоды // Уральск. мед. журн. 2017. № 6 (150). С. 18–22.
- Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Добрецова Т.А. Эндометриит в огне. Острое и хроническое воспаление эндометрия: от новых взглядов к новым стратегиям // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016. № 2 (31). С. 126–132.
- Чайка В.К., Холодник Т.Н. Новый подход к диагностике и прогнозированию гиперпластических процессов эндометрия // Медико-социальные проблемы семьи. 2003. Т. 8, № 1. С. 94–100.
- Nakanishi A., Kitagishi Y., Ogura Y., Matsuda S. The tumor suppressor PTEN interacts with p53 in hereditary cancer (Review) // Int. J. Oncol. 2014. Vol. 44 (6). P. 1813–1819. doi: 10.3892/ijo.2014.2377.
- Song M.S., Salmena L., Pandolfi P.P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2012. Vol. 13 (5). P. 283–296. doi: 10.1038/nrm3330.
- Аникина Т.А., Сысоева В.Ю., Рубина К.А., Радзинский В.Е. Экспрессия маркеров клеточного цикла мезенхимными клетками нормального эндометрия и эндометрия при пролиферативных заболеваниях матки // Акушерство и гинекология. 2016. № 9. С. 79–86.
- Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Бурменская О.В., Донников А.Е., Трофимов Д.Ю. Вероятность неопластической трансформации при различных типах гиперплазии эндометрия // Акушерство и гинекология. 2013. № 8. С. 56–62.
- Казачкова Э.А., Гошгарлы А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Рогозина А.А. Экспрессия белка p16<sup>INK4a</sup> при гиперплазии эндометрия, ассоциированной с хроническим эндометритом // Уральск. мед. журн. 2018. № 2. С. 97–100.
- Коган Е.А., Ли Д.Д., Файзулина Н.М., Козаченко А.В. Экспрессия oct-4, p53, p16 и ki67 при ВПЧ-ассоциированном предраке и раке шейки матки // Клини. практика. 2016. № 1 (25). С. 34–38.
- Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н., Бальберт Н.А., Потапова А.Л., Медведева Ю.А. Экспрессия вирусных онкогенов p16, ki67 и вирусная нагрузка при различных вариантах течения урогенитальной папилломавирусной инфекции // Акушерство и гинекология. 2013. № 9. С. 41–45.

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

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

## REFERENCES

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (2018). *Malignant Neoplasms in Russia in 2017 (Morbidity and Mortality)*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 16 p. In Russ.
- Kazachkova E.A., Zatvornitskaya A.V., Voropayeva E.E., Kazachkov E.E., Rogozin A.A. (2017). Clinical-anamnestic features and structure of endometrium of women with a uterus mucosa hyperplasia during various age periods. *Ural Med. J.*, 6, 150, 18–22. In Russ.
- Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Dobretsova T.A. (2016). Endometrium on fire. Acute and chronic inflammation of endometrium: from new perspectives to new strategy. *StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage*, 2, 131, 126–132. In Russ.
- Chayka V.K., Holodnyak T.N. (2003). New approach to diagnostics and prediction of hyperplastic processes of endometrium. *Medico-social Problems of Family*, 8, 1, 94–100. In Russ.
- Nakanishi A., Kitagishi Y., Ogura Y., Matsuda S. (2014). The tumor suppressor PTEN interacts with p53 in hereditary cancer (Review). *Int. J. Oncol.*, 44, 6, 1813–1819. doi: 10.3892/ijo.2014.2377.
- Song M.S., Salmena L., Pandolfi P.P. (2012). The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 13, 5, 283–296. doi: 10.1038/nrm3330.
- Anikina T.A., Sysoyeva V.Yu., Rubina K.A., Radzinsky V.E. (2016). Expression of cell cycle markers by mesenchymal cells of normal endometrium and endometrium in proliferative diseases of the uterus. *Obstetrics and Gynecology*, 9, 79–86. In Russ.
- Dumanovskaya M.R., Tchernuha G.E., Burmenskaya O.V., Donnikov A.E., Trofimov D.Yu. (2013). The probability of neoplastic transformation in different types of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*, 8, 56–62. In Russ.
- Kazachkova E.A., Goshgarly A.V., Voropayeva E.E., Kazachkov E.L., Rogozin A.A. (2018). p16<sup>INK4a</sup> protein expression at the hyperplasia of endometrium associated with a chronic endometritis. *Ural Med. J.*, 2, 97–100. In Russ.
- Kogan E.A., Li Ts.Ts., Fayzulina N.M., Kozachenko A.V. (2016). Expression of oct-4, p53, p16 and ki67 with HPV associated precancer and cancer of the cervix. *Clinical Practice*, 1, 25, 34–38. In Russ.
- Evstigneeva N.P., Kuznetsova Yu.N., Balbert N.A., Potapov A.L., Medvedev Yu.A. Expression of viral oncogenes p16, ki67 and viral load in different types of urogenital papillomavirus infection. *Obstetrics and Gynecology*, 9, 41–45.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Казачкова Элла Алексеевна** — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Затворницкая Александра Вадимовна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Воропаева Екатерина Евгеньевна** — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Казачков Евгений Леонидович** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Семенов Юрий Алексеевич** — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Образец цитирования:** Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Семенов Ю.А. Оценка пролиферативных и антипролиферативных свойств клеток эндометрия при его гиперплазии, ассоциированной с хроническим эндометритом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 1. С. 28–35.

**ABOUT THE AUTHORS**

**Kazachkova Ella Alekseevna** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University (Chelyabinsk).

**Zatvornitskaya Aleksandra Vadimovna** — Post-graduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University (Chelyabinsk).

**Voropaeva Ekaterina Evgenievna** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University (Chelyabinsk).

**Kazachkov Evgeny Leonidovich** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University (Chelyabinsk).

**Semenov Yury Alekseyevich** — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University (Chelyabinsk).

**Citation example:** Kazachkova E.A., Zatvornitskaya A.V., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., Semenov Yu.A. (2019). Evaluation of the proliferative and antiproliferative properties of endometrial cells during its hyperplasia associated with chronic endometritis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 28–35.

## Эпидемиологические аспекты и вопросы профилактики клещевого энцефалита

Проворова В.В.<sup>1</sup>, Краснова Е.И.<sup>1</sup>, Хохлова Н.И.<sup>1</sup>, Бурмистрова Т.Г.<sup>2</sup>, Тикунова Н.В.<sup>3</sup>, Кузнецова В.Г.<sup>1</sup>, Евстропов А.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (Новосибирск)

<sup>3</sup>ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

## Epidemiological aspects and prevention of tick-borne encephalitis

Provorova V.V.<sup>1</sup>, Krasnova E.I.<sup>1</sup>, Hohlova N.I.<sup>1</sup>, Burmistrova T.G.<sup>2</sup>, Tikunova N.V.<sup>3</sup>, Kuznetsova V.G.<sup>1</sup>, Evstropov A.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup>City Infectious Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)

<sup>3</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (Novosibirsk)

### АННОТАЦИЯ

В статье проведен анализ тенденций заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ) в России в 2001–2016 гг. и эффективности существующих методов специфической профилактики. За анализируемый период произошло расширение ареала КЭ как в России в целом — до 48 эндемичных территорий, так и в Сибирском федеральном округе (СФО), в том числе в Новосибирской области — до 23. Заболеваемость в РФ имеет поступательную тенденцию к снижению от 4.4 на 100 тыс. населения в 2001 г. до 1.4 на 100 тыс. населения в 2016 г., однако в ряде регионов общероссийский ее уровень в 2016 г. был превышен в 3–10 раз с самыми высокими показателями в Красноярском крае (13.2) и Республике Алтай (9.4). СФО стабильно лидирует по уровню заболеваемости: в 2016 г. в нем зарегистрировано 56 % случаев КЭ и 62 % всех летальных исходов. С 2002 по 2016 г. число вакцинированных в РФ возросло в 1.8 раза, выявлена отрицательная корреляционная связь между числом вакцинированных и заболеваемостью КЭ. Материал, представленный в статье, подтверждает возможность эффективного контроля эпидемического процесса клещевого энцефалита современными способами иммунопрофилактики.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, заболеваемость, летальность, вакцинопрофилактика.

### ABSTRACT

The article analyzes the tendency in the incidence of tick-borne encephalitis (TBE) in Russia during 2001–2016 and the effectiveness of existing methods of specific prevention. During the analyzed period there was an expansion of the TBE area both throughout Russia — up to 48 endemic areas, and in the Siberian Federal District, including in the Novosibirsk Region — up to 23. The incidence in the Russian Federation has a progressive tendency to decrease from 4.4 per 100 thousand citizens in 2001 to 1.4 per 100 thousand citizens in 2016, however, in some regions the all-Russian level was exceeded by 3–10 times in 2016 with the highest rates in the Krasnoyarsk Territory (13.2) and the Republic of Altai (9.4). The Siberian Federal District is a stable leader in terms of morbidity: in 2016 56 % of TBE cases and 62 % of all fatal cases were registered there. From 2002 to 2016, the number of people who are vaccinated in the Russian Federation increased by 1.8 times, there was found a negative correlation between the number vaccinated and the incidence of TBE. The material presented in the article confirms the possibility of effective control of the epidemic process of tick-borne encephalitis using modern methods of immunoprophylaxis.

**Keywords:** tick-borne encephalitis, morbidity, mortality, vaccina prevention.

Поступила 05.09.2018  
Принята 08.10.2018

\*Автор, ответственный за переписку  
Проворова Вероника Валерьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52  
E-mail: provorova.ydif@mail.ru

Received 05.09.2018  
Accepted 08.10.2018

\*Corresponding author  
Provorova Veronika Valeryevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: provorova.ydif@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

При изучении инфекционной патологии особую значимость имеют эпидемиологические аспекты [1, 2]. В России первые описания заболевания, сходного по клинической картине с клещевым энцефалитом (КЭ), были сделаны Алексеем Яковлевичем Кожевниковым в 1894 г., а чуть позже, в 1987 г. — ординатором клиники нервных болезней Томского университета Леонидом Михайловичем Орлеанским [3]. С открытия Львом Александровичем Зильбером возбудителя КЭ, уточнения его клинической картины и патоморфологии прошло уже 80 лет, однако научный интерес к этому заболеванию не ослабел.

Клещевой энцефалит — типичная инфекция с природно-антропургической очаговостью. Источником и резервуаром вируса КЭ является более 250 видов животных и птиц и 14 видов клещей, для которых данная инфекция представляет собой естественный компонент эволюционно сложившегося симбиоза как основы жизнеобеспечения их биологического вида [4]. Существование таких инфекций, как КЭ, в природе поддерживается длительно вне зависимости от человека ландшафтными условиями, обеспечивающими постоянную циркуляцию инфекционного агента в популяциях многих поколений определенных биологических видов [5–8].

Ареал КЭ огромен — от Центральной, Северной и Восточной Европы до Монголии, северной части Китая и Японии [9]. По КЭ эндемичны 28 стран мира, и самая высокая заболеваемость на протяжении многих лет регистрировалась в России, в странах Балтии и Словении [10].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ тенденций заболеваемости КЭ в России в 2001–2016 гг. и эффективности существующих методов специфической профилактики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ статистических данных заболеваемости клещевым энцефалитом в РФ и ее регионах, ежегодного объема профилактических мероприятий и их влияния на общий уровень заболеваемости и летальность.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие ареал КЭ в России продолжал расширяться. В 2008 г. из числа субъектов РФ 46 были признаны эндемичным, к ранее эндемичным регионам РФ добавилась Московская область, хотя на ее территории регистрировались лишь завозные случаи КЭ [11]. С вхожде-

## INTRODUCTION

Epidemiological aspects are of a special importance at studying the infectious pathology [1, 2]. In Russia the first descriptions of the disease similar in clinical presentation with tick-borne encephalitis (TBE) were made by Alexey Yakovlevich Kozhevnikov in 1894 and a little later in 1897 — by Leonid Mikhailovich Orleansky resident of the Clinic of Nervous Diseases of Tomsk University [3]. 80 years have passed since the discovery of the causative agent of TBE, clarification of its clinical presentation and pathomorphology by Lev Aleksandrovich Zilber, but the scientific interest to this disease has not weakened.

Tick-borne encephalitis is a typical infection with natural anthropurgic foci. The source and reservoir of the TBE virus is more than 250 species of animals and birds and 14 species of ticks, for which this infection is a natural component of evolutionary symbiosis as the basis of life support of their biological species [4]. The existence of such infections as TBE in nature is supported by long-term landscape conditions that provide constant circulation of the infectious agent in populations of many generations of certain biological species regardless of human being [5–8].

The area of TBE is huge — from Central, Northern and Eastern Europe to Mongolia, Northern China and Japan [9]. The epidemic of tick-borne encephalitis exists in 28 countries of the world, and the highest incidence for many years was registered in Russia, the Baltic States and Slovenia [10].

## AIM OF THE RESEARCH

Analysis of the tendency in the incidence of TBE in Russia during 2001–2016 and the effectiveness of existing methods of specific prevention.

## MATERIALS AND METHODS

Analysis of statistical data on the incidence of tick-borne encephalitis in the Russian Federation and its regions, the annual volume of preventive measures and their impact on the overall level of morbidity and mortality.

## RESULTS AND DISCUSSION

In the last decade, the coverage area of tick-borne encephalitis in Russia had continued to expand. In 2008, 46 of the subjects of the Russian Federation were recognized as endemic, the Moscow Region was added to the previously endemic regions of the Russian Federation, despite the fact

нием в состав РФ Республики Крым и города Севастополь в 2015 г. число эндемичных по КЭ территорий увеличилось до 48 [11]. Заметнее всего расширение ареала инфекции в Сибирском федеральном округе: с 2010 по 2016 г. в каждом из таких регионов, как Красноярский край, Новосибирская и Омская области, Республиках Тыва и Хакасия, ареал КЭ увеличился на 1 административную территорию [11]. Так, в Новосибирской области (НСО) к 22 эндемичным районам с 2015 г. присоединился Чановский.

С 2006 г. в России в 1.5 раза возросло число случаев обращений с присасыванием клещей: средний многолетний уровень (СМУ) 2006–2010 гг. составлял 335 тыс. случаев, СМУ в 2011–2015 гг. — 495 тыс. случаев, и число обращений в 2016 г. (482 тыс. случаев) было сопоставимо с СМУ 2011–2015 гг. [11]. Но вместо роста показателей заболеваемости отмечалось неуклонное их снижение: СМУ за 2001–2005 гг. составлял 3.5 на 100 тыс. населения [11], СМУ 2006–2010 гг. — 2.26 на 100 тыс. населения [9–14], СМУ 2011–2015 гг. — 1.8 на 100 тыс. населения [11], в 2016 г. заболеваемость составила 1.39 на 100 тыс. населения [11].

Однако не все так благополучно. В ряде регионов общероссийский уровень заболеваемости в 2016 г. был превышен в 3–10 раз. Так, в Красноярском крае заболеваемость составила 13.2 на 100 тыс. населения [9], в Республике Алтай — 9.4 на 100 тыс. населения [11], в Томской области — 6.87 на 100 тыс. населения [11]. В некоторых регионах, несмотря на общероссийскую тенденцию к снижению заболеваемости, в 2016 г. заболеваемость была выше СМУ 2011–2015 гг. Так, в 2016 г. в Сахалинской области заболеваемость была в 10 раз выше СМУ (0.8 на 100 тыс. населения вместо 0.08) [11], в Еврейской автономной области — в 2.14 раза (1.2 на 100 тыс. населения вместо 0.56) [11], в Ульяновской области — на 51.3 % (0.23 на 100 тыс. населения вместо 0.15) [11], в Ханты-Мансийском автономном округе — Югра — на 43.2 % (1.1 на 100 тыс. населения вместо 0.77) [11].

Сибирский федеральный округ стабильно лидирует по уровню заболеваемости на протяжении многих лет. В 2016 г. более половины (56 %) случаев КЭ и 62 % всех летальных исходов зарегистрировано в Сибирском федеральном округе (рис. 1, 2).

С введением обязательной вакцинации от КЭ по профессиональному признаку характерной особенностью проявлений эпидемического процесса КЭ в РФ стало преобладание заболеваемости среди населения, профессиональная деятельность которого не связана с лесом, главным образом из-за появления множества дачных участков

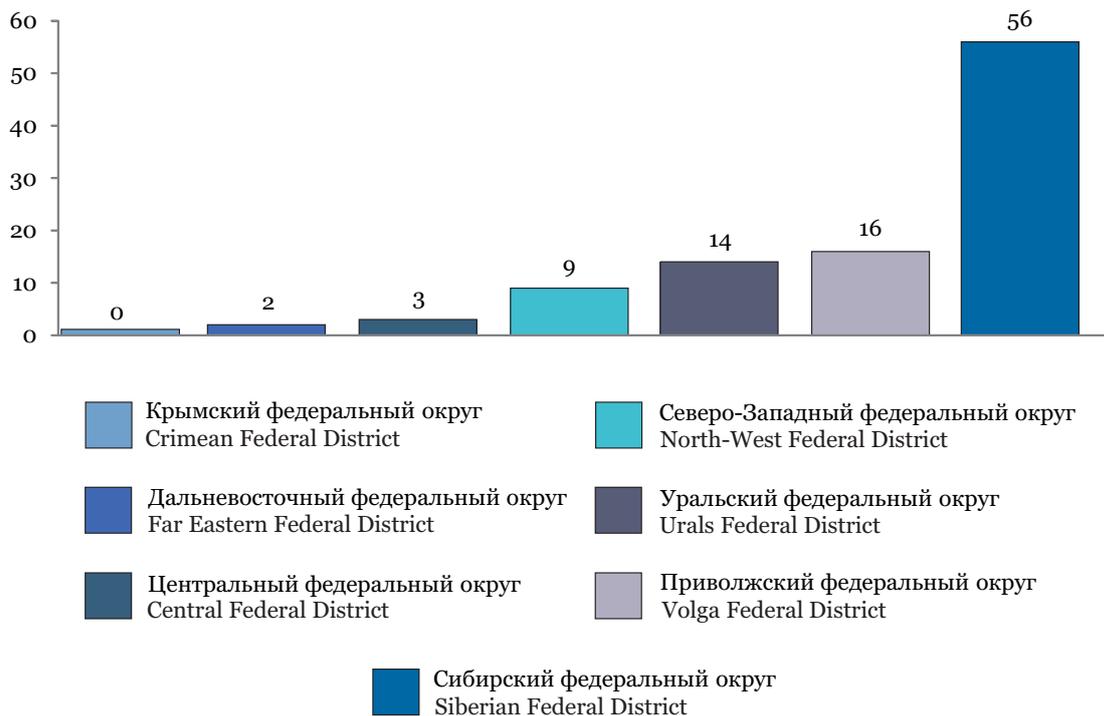
that only imported cases of TBE were registered on its territory [11]. With the entry of the Republic of Crimea and the city of Sevastopol into the Russian Federation in 2015, the number of endemic areas for TBE increased up to 48 [11]. The most noticeable was the expansion of the area of infection in the Siberian Federal District: from 2010 to 2016 in each of such regions as the Krasnoyarsk Territory, Novosibirsk and Omsk Regions, the Republics of Tuva and Khakassia, the area of TBE increased by 1 administrative territory [11]. Thus, in the Novosibirsk Region since 2015 the Chanovsky District has joined 22 endemic areas.

Since 2006 the number of cases of people who have been bitten by a tick 1.5 times has increased in Russia: the average long-term level from 2006 to 2010 was 335 thousand cases, from 2011 to 2015 — 495 thousand cases, and the number of requests in 2016 (482 thousand cases) was comparable to the average long-term level of 2011–2015 [11]. But instead of an increase in incidence rates, their steady decrease was noted: the average long-term level for 2001–2005 was 3.5 per 100 thousand citizens [11], from 2006 to 2010 — 2.26 per 100 thousand [9–14], from 2011 to 2015 — 1.8 per 100 thousand [11], in 2016 the incidence was 1.39 per 100 thousand citizens [11].

However, not everything is same well. In a number of regions the overall Russian incidence rate in 2016 was exceeded by 3–10 times. Thus, in the Krasnoyarsk Territory, the incidence was 13.2 per 100 thousand citizens [11], in the Altai Republic — 9.4 per 100 thousand [11] and in the Tomsk Region — 6.87 per 100 thousand [11]. In some regions, despite the all-Russian tendency to reduce the incidence, in 2016 the incidence was higher than the average long-term level of 2011–2015. Thus, in the Sakhalin Region the incidence was 10 times higher than the average long-term level in 2016 (0.8 per 100 thousand instead of 0.08) [11], in the Jewish Autonomous Region — 2.14 times (1.2 per 100 thousand instead of 0.56) [11], in the Ulyanovsk Region — by 51.3 % (0.23 per 100 thousand instead of 0.15) [11], in the Khanty-Mansi Autonomous District — Yugra — by 43.2 % (1.1 per 100 thousand instead of 0.77) [11].

The Siberian Federal District is a stable leader in terms of morbidity. In 2016, more than half (56 %) of TBE cases and 62 % all fatal cases were registered in the Siberian Federal District (Fig. 1, 2).

With the introduction of mandatory vaccination against TBE on a professional basis, a characteristic



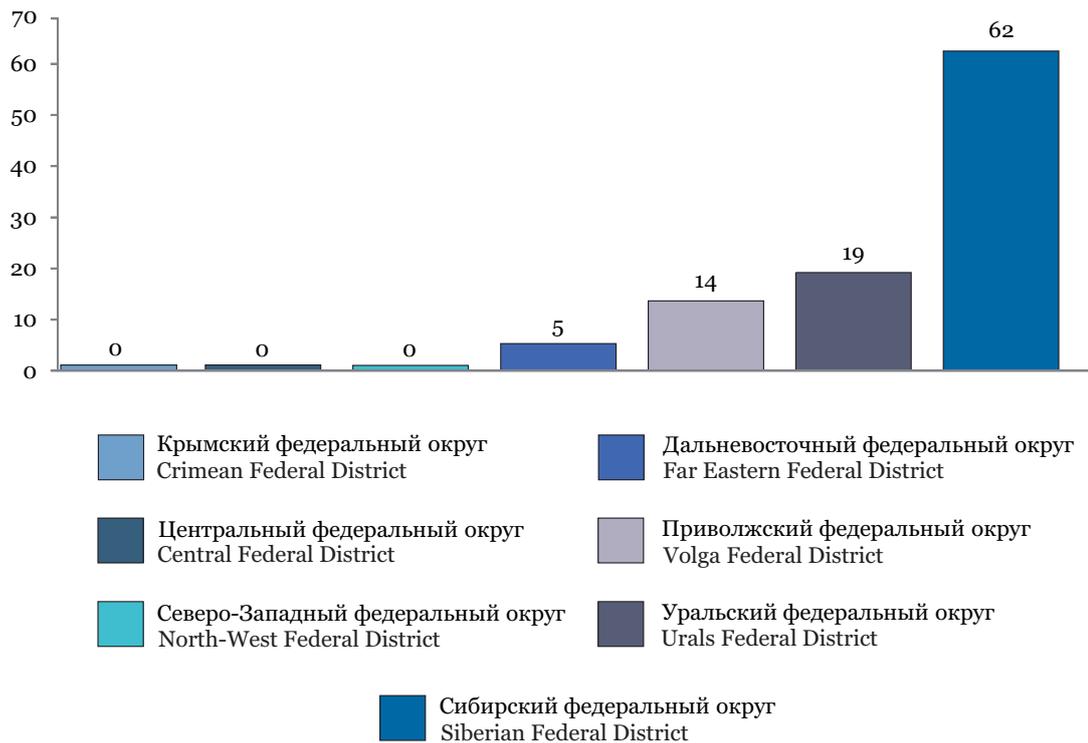
**Рис. 1.** Доля случаев КЭ в 2016 г. в СФО в сравнении с другими регионами РФ по данным Роспотребнадзора  
**Fig. 1.** The number of TBE cases in 2016 in the Siberian Federal District compared to other regions of the Russian Federation according to Federal Service for Surveillance on Consumer Right Protections and Human Wellbeing

вокруг городов и увеличения контактов городских жителей с природными очагами [12]. Удельный вес лиц с установленным алиментарным путем заражения — употребление сырого козьего молока — составил в 2016 г. 0–4.2 % [11].

Основными видами специфической профилактики КЭ в РФ являются серопротекция (введение противоклещевого иммуноглобулина — ПКИ) и вакцинация населения. Охват серопротекцией в 2016 г. варьировал в регионах РФ: от 10 % в Нижегородской области до 94.6 % в Тюменской области [11]. Такие различия во многом связаны с внедрением в большинстве регионов дифференцированного ее назначения — после получения результатов исследования присосавшихся к человеку клещей на антиген или ДНК вируса КЭ. Однако по-прежнему ежегодно регистрируются заболевания КЭ среди лиц, получивших экстренную серопротекцию. Так, в НСО из числа заболевших КЭ доля лиц, получивших серопротекцию КЭ в 2016 г., составила 13.6 % (17 чел.), в 2015 г. — 12.4 % (21 чел.), в 2014 — 11.8 % (18 чел.). Важно отметить, что у заболевших после проведения экстренной серопротекции очаговые формы КЭ регистрировались в 14.4 % в 2015 г. и в 29.4 % в 2016 г., тогда как в общем числе за-

feature of the manifestations of the epidemic process of TBE in the Russian Federation was the prevalence of morbidity among the people, whose professional activity is not related to the forest, mainly due to the appearance of many suburban areas around the cities and the increase contacts of urban residents with natural foci [12]. The proportion of people with established alimentary by infection, through the use of raw goat's milk, was 0–4.2 % in 2016 [11].

The main types of specific prophylaxis of TBE in the Russian Federation are seroprophylaxis (introduction of anti-tick immunoglobulin (ATI)) and vaccination of the population. Coverage of seroprophylaxis in 2016 varied in the Russian regions from 10 % in the Nizhny Novgorod Region to 94.6 % in the Tyumen Region [11]. Such differences are explained by the introduction of differentiated use in most regions — after receiving the results of testing of ticks that have bitten a person for the antigen or DNA of the TBE virus. However, still annually tick-borne encephalitis cases among those who received emergency seroprophylaxis are recorded. Thus, in the Novosibirsk Region, the proportion of people among the cases of TBE who received seroprophylaxis in 2016 was 13.6 % (17 people), in 2015 — 12.4 % (21 people), in 2014 —



**Рис. 2.** Доля летальных исходов вследствие КЭ в 2016 г. в СФО в сравнении с другими регионами РФ по данным Роспотребнадзора

**Fig. 2.** Number of deaths due to TBE in 2016 in the Siberian Federal District compared to other regions of the Russian Federation according to Federal Service for Surveillance on Consumer Right Protections and Human Wellbeing

болевших КЭ очаговые формы составили 13.6 % в 2016 г. и 15.9 % в 2014 г. ( $p > 0.05$ ).

Пассивная иммунизация, несомненно, остается важным средством защиты конкретного человека от КЭ [13, 14]. Обстоятельный метаанализ всех репрезентативных данных, накопившихся за многие годы применения противоклещевого иммуноглобулина [15–17], показал, что его профилактическая эффективность зависит от титра вируса в присосавшемся клеще и от титра антител в примененном препарате. Низкотитражный ПКИ (ниже 1 : 80) недостаточно эффективен [16]. Однако иммуноглобулин с титром антител 1 : 320 выпускается в малом количестве, а с более высоким титром — вообще в нашей стране не производится [13]. Н.А. Пенъевская, Н.В. Рудаков выявили достоверную связь титра антител с частотой развития КЭ. Так, при присасывании клещей с высоким содержанием вируса КЭ — 3 lg ТЦД<sub>50</sub> из числа лиц, получавших ПКИ в титре 1 : 160, заболело 11.2 %, в титре 1 : 80 — 11.1 %, что достоверно ниже, чем в группе лиц, получавших иммуноглобулин в титре 1 : 20 — 38.5 %. Последний показатель практически не отличался от частоты заболеваний у лиц, не получивших серопротекцию (44.4 %) [15].

11.8 % (18 people). It is important to note that in patients after emergency seroprophylaxis focal forms of TBE were registered in 14.4 % of cases in 2015 and 29.4 % in 2016, while in the total number of cases of TBE focal forms were 13.6 % in 2016 and 15.9 % in 2014 ( $p > 0.05$ ).

Passive immunization, of course, remains an important means of protecting a particular person from TBE [13, 14]. A detailed meta-analysis of all representative data accumulated over many years of using the anti-tick immunoglobulin [15–17] showed that its prophylactic efficacy depends on the virus titer, which had a tick, and on the antibody titer in the preparation used. Low-titer ATI (below 1 : 80) is not effective enough [16]. However, immunoglobulin with antibody titer 1 : 320 is produced in small quantities, and with a higher titer — in general, in our country is not produced [13]. N.A. Penevskaya, N.V. Rudakov revealed a significant correlation of antibody titers with the incidence of TBE. Thus, with bite of the tick with high TBE virus content — 3 lg CCID<sub>50</sub> of those receiving ATI titer 1 : 160, 11.2% fell ill, titer 1 : 80 — 11.1 %, which is significantly lower than in the group of people receiving immunoglob-

Г.Н. Леонова в опытах на мышах доказала низкую эффективность низкотитражного иммуноглобулина. Так, на 3-и сутки взаимодействия вируса в дозе 3 lg ТЦД<sub>50</sub> с ПКИ в титрах 1 : 100 и 1 : 400 количество вируса восстановилось почти до контрольного уровня, вызывая гибель 100 % животных. И только ПКИ с высоким титром 1 : 3200 способен полностью ингибировать эпидемически значимую дозу вируса (3 lg ТЦД<sub>50</sub>) [17]. В 1997–1999 гг., когда в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» Новосибирска для профилактики КЭ применялся высокотитражный иммуноглобулин (FSME-булин с концентрацией антител к вирусу КЭ 1 : 2560, созданный на базе Австрийского института гомодеприватов из сыворотки доноров, привитых вакциной FSME-Иммун Инжект, содержащей антитела в более 90 % объема), не было зарегистрировано случаев развития КЭ у лиц, получивших данный ПКИ. У тех больных, в лечении которых высокотитражный ПКИ использовался с лечебной целью, с первых дней болезни наблюдался быстрый положительный эффект в виде купирования лихорадки, менингеального синдрома, не было ни одного случая летального исхода.

Наиболее эффективным методом профилактики КЭ во всем мире считается вакцинопрофилактика [18, 19]. С 2002 г. число вакцинированных и ревакцинированных в РФ возросло в 1.8 раза: с 1 690 060 чел. до 2 989 482 чел. в 2016 г., примерно в 4 раза ниже необходимого уровня [11]. Несмотря на такой невысокий охват населения вакцинопрофилактикой, выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между числом вакцинированных и заболеваемостью КЭ ( $r = -0.85$  при  $p < 0.05$ ) (рис. 3).

Так, в Свердловской области в 1995 г. была разработана и внедрена в практику областная программа массовой иммунизации населения против КЭ. К 2016 г. в Свердловской области охват населения вакцинопрофилактикой достиг 84 %, при этом летальность с 5.5 % в 2013 г. снизилась до 0 %, заболеваемость — на 36 % (2.43 на 100 тыс. населения в 2016 г.) по сравнению со средним многолетним уровнем за 5 лет (СМУ 2011–2015 гг. — 3.76 на 100 тыс. населения) и стала в 18 раз ниже, чем в 1996 г. (42.9 на 100 тыс. населения), при сохранении стабильной вирусофорности клещей в природе на уровне 1.4–1.7 % [11].

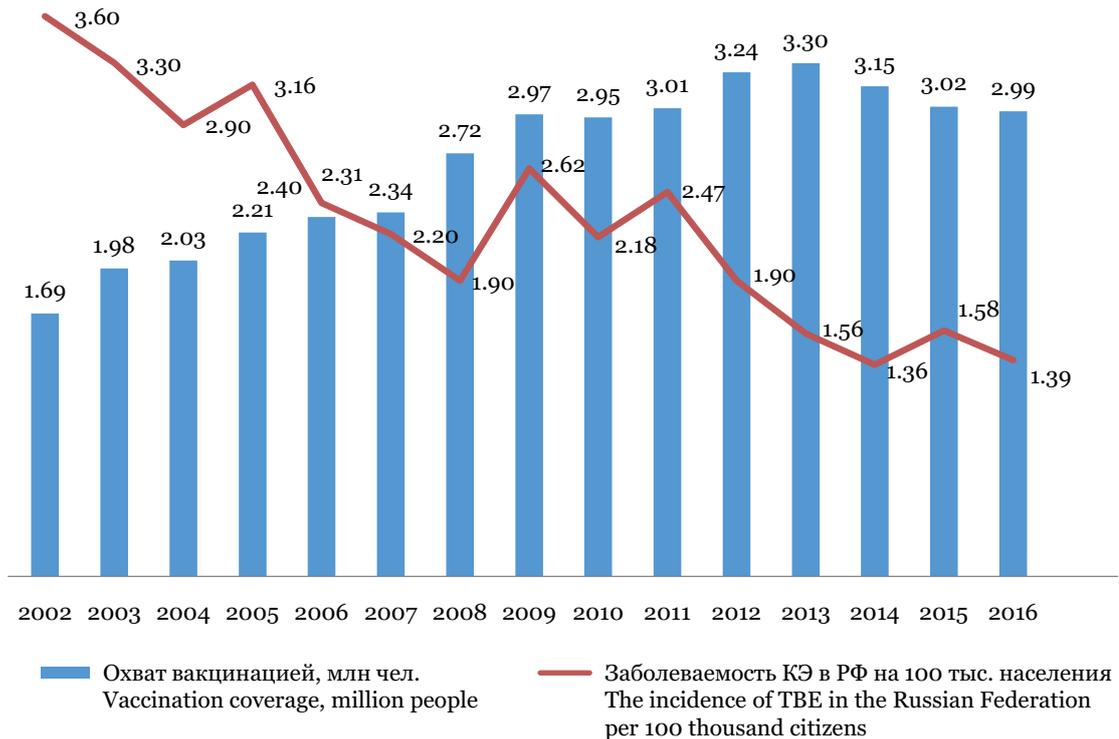
В последние годы массовый охват вакцинопрофилактикой также внедрен в Красноярском крае и Республике Хакасия. В 2016 г. в Красноярском крае охвачено прививками против КЭ 36.5 % населения (2015 г. — 35.3 %, 2014 г. — 33.5 %), в том числе дети — 62.7 % (2015 г. —

ulin titer 1 : 20 — 38.5 %. The latter indicator was not significantly different from the frequency of the disease in persons who have not received seroprophylaxis (44.4 %) [15]. G.N. Leonova proved low efficiency of low-titer immunoglobulin in experiments on mice. Thus, on the 3<sup>rd</sup> day of the virus interaction at a dose of 3 lg CCID<sub>50</sub> with ATI in the titers 1 : 100 and 1 : 400, the amount of the virus was restored almost to the control level, causing 100 % death of animals. And only ATI with a high titer of 1 : 3200 is able to completely inhibit the epidemic significant dose of the virus (3 lg CCID<sub>50</sub>) [17]. In 1997–1999, when high-level immunoglobulin (FSME-Bulin with a concentration of antibodies to TBE virus 1 : 2560, created on the basis of the Austrian Institute of Homoderivates from the serum of donors vaccinated with FSME-Immun Inject containing antibodies in more than 90 % of the volume) was used for the prevention of TBE in the City Infectious Clinical Hospital No. 1 in Novosibirsk there were no cases of tick-borne encephalitis in persons who received this ATI. Those patients in the treatment of which high-titer ATI was used for therapeutic purposes, from the first days of the disease had a rapid positive effect in the form of relief of fever, meningeal syndrome and there was no case of death.

Vaccine prophylaxis is considered to be the most effective method of TBE prevention worldwide [18, 19]. Since 2002, the number of vaccinated and revaccinated in Russia has increased 1.8 times: from 1 690 060 people to 2 989 482 people in 2016, about 4 times lower than the required level [11]. Despite such a low coverage of the population who use vaccine prophylaxis, a significant negative correlation between the number of vaccinated and the incidence of TBE was revealed ( $r = -0.85$  at  $p < 0.05$ ) (Fig. 3).

Thus, in the Sverdlovsk Region in 1995 the regional program of mass immunization of the population against TBE was developed and put into practice. By 2016, in the Sverdlovsk Region, the coverage of the population using vaccinal prevention reached 84 %, while the mortality rate decreased from 5.5 % in 2013 to 0 %, the incidence — by 36 % (2.43 per 100 thousand people in 2016) in comparison with the average long-term level for 5 years (the average long-term level of 2011–2015 — 3.76 per 100 thousand) and became 18 times lower than in 1996 (42.9 per 100 thousand), taking into account the preservation of stable viral infectivity of ticks in nature at the level of 1.4–1.7 % [11].

In recent years, mass vaccination coverage has also been introduced in the Krasnoyarsk Territory



**Рис. 3.** Влияние охвата вакцинопрофилактикой на заболеваемость КЭ в РФ в 2002–2016 гг. по данным Роспотребнадзора

**Fig. 3.** Influence of vaccine prophylaxis coverage on the incidence of TBE in the Russian Federation according to Federal Service for Surveillance on Consumer Right Protections and Human Wellbeing

61.1 %, 2014 г. — 59.4 %), взрослое население — 31.1 % (2015 г. — 30.3 %, 2014 г. — 28.4 %). С 2002 по 2016 г. иммунная прослойка выросла с 6.7 до 65.3 %. Заболеваемость снизилась с 33.67 [11, 20] до 13.2 на 100 тыс. населения [11]. Удельный вес очаговых форм в этом регионе составил 4.8 %. Схожие результаты достигнуты и в Республике Хакасия, где охват совокупного населения прививками против клещевого вирусного энцефалита варьирует от 37.0 до 42.6 % ежегодно, в том числе детей — 58.0 %. Иммунная прослойка в 2016 г. достигла 88 %, а доля очаговых форм — всего 6.1 %. В других регионах Сибирского федерального округа доля очаговых форм в 2–3 раза выше: в Томской области — 12.9 %, Кемеровской — 14.4 %, Новосибирской — 13.6 %, в ряде регионов Уральского федерального округа в 5–6 раз выше. В Ханты-Мансийском автономном округе доля очаговых форм в 2016 г. составила 27.8 %, в Тюменской области — 24.6 %. Подавляющее большинство случаев КЭ в Красноярском крае (87.8 %) и в Республике Хакасия (84.8 %) в 2016 г. протекало в лихорадочной форме, тогда как, например, в Томской области доля лихорадочной формы составила 66.3 %, в Кемеровской — 54 %. В Новосибирской области при ежегодном охвате вакцинопрофилактикой совокупного населения 5.9–7.5 %

and the Republic of Khakassia. In 2016, 36.5 % of the population (2015 — 35.3 %, 2014 — 33.5 %), including children — 62.7 % (2015 — 61.1 %, 2014 — 59.4 %), the adult population — 31.1 % (2015 — 30.3 %, 2014 — 28.4 %) were vaccinated against TBE in the Krasnoyarsk Territory. From 2002 to 2016, the immune layer increased from 6.7 to 65.3 %. The incidence decreased from 33.67 [11, 20] to 13.2 per 100 thousand people [11]. The share of focal forms in this region was 4.8 %. Similar results have been achieved in the Republic of Khakassia, where the coverage of the total population with vaccinations against tick-borne viral encephalitis varies from 37.0 to 42.6 % annually, including children — 58.0 %. The immune layer in 2016 reached 88 %, and the share of focal forms — only 6.1 %. In other regions of the Siberian Federal District, the share of focal forms is 2–3 times higher: in the Tomsk Region — 12.9 %, the Kemerovo Region — 14.4 %, the Novosibirsk Region — 13.6 %, in some regions of the Ural Federal District 5–6 times higher. In the Khanty-Mansi Autonomous District, the share of focal forms in 2016 was 27.8 %, in the Tyumen Region — 24.6 %. The vast majority of cases of TBE in the Krasnoyarsk Territory (87.8 %) and the Republic of Khakassia (84.8 %) in 2016 occurred in the form

**Таблица 1.** Выполнение плана профилактических прививок против клещевого энцефалита в Новосибирской области в 2014–2016 гг.

**Table 1.** Implementation of the plan of preventive vaccinations against tick-borne encephalitis in the Novosibirsk Region in 2014–2016

Год / Year	Подлежало Were obliged	Привито Were vaccinated	Выполнение плана прививок, % Performing vaccination plan, %	В % от населения In % of population
2014	202 415	163 756	80.9	5.9
2015	199 160	181 820	94.3	6.5
2016	216 800	208 590	96.2	7.5

(табл. 1) ее доля составила в 2016 г. всего 50.4 % и достоверно не отличалась от СМУ 2011–2015 гг., а по высоте летальности (4 %) НСО заняла в 2016 г. пятое место среди всех эндемичных по КЭ регионов РФ после Омской области — 7.7 %, Алтайского края — 6.06 %, Ханты-Мансийского автономного округа – Югра — 5.6 % и Костромской области — 5.04 %.

Необходимость постоянных ревакцинаций (1 раз в 3 года) для поддержания иммунитета, сложности достоверной оценки ее эффективности и необходимости вакцинопрофилактики, а также недостаточная иммуногенность вакцин против КЭ у пожилых пациентов, наиболее подверженных тяжелому течению болезни, являются существенными минусами этого метода [21].

Возможность многократного введения вакцины против КЭ без вреда для здоровья остается малоизученной. В экспериментальной и клинической практике прошлых лет показана возможность негативных влияний вакцин, в том числе и против КЭ, как на иммунитет, так и на организм в целом, вплоть до тяжелого поражения нервной системы [5, 22–26]. Следует особо подчеркнуть, что случаи осложнений после вакцинации от КЭ, описанные в литературе, единичны, и сложно доказать связь возникновения поражения нервной системы непосредственно с вакцинацией.

Еще одной проблемой является заболеваемость КЭ лиц, получивших полный курс вакцинации. С ростом охвата вакцинопрофилактикой увеличилось и число заболевших КЭ, несмотря на ее проведение. Так, в Свердловской области 3.9–8.0 % заболевших КЭ были вакцинированы, в Красноярском — крае 3.5–7.4 % [11]. Хотя большинство случаев заболевания у вакцинированных против КЭ протекает относительно легко, регистрируются и случаи развития очаговых форм и летальные исходы даже у многократно вакцинированных пациентов [18, 27, 28]. По данным В.В. Погодиной и соавт., среди получивших первичный курс вакцинации и одну или более ревакцинацию (98 чел.) лихорадочные формы отме-

of fever, while, for example, in the Tomsk Region the share of fever was 66.3 %, in the Kemerovo Region — 54 %. In the Novosibirsk Region with annual vaccine prevention coverage of 5.9–7.5 % of the total population (Table 1) its share in 2016 was only 50.4 % and did not significantly differ from the average long-term level of 2011–2015, and in terms of mortality rate (4 %) the Novosibirsk Region ranked fifth among all endemic regions of Russia after the Omsk Region (7.7 %), Altai Region (6.06 %), the Khanty-Mansi Autonomous District (5.6 %) and the Kostroma Region (5.04 %) in 2016.

The need for continuous revaccinations (1 time in 3 years) to maintain immunity, the complexity of a reliable assessment of its effectiveness and the need for vaccination, as well as the lack of immunogenicity of vaccines against TBE in elderly patients who are most exposed to severe clinical course are significant disadvantages of this method [21].

The possibility of multiple introduction of the vaccine against TBE without harm to health remains poorly understood. In the experimental and clinical practice of previous years, the possibility of negative effects of vaccines, including against TBE, both on the immune system and the body as a whole, up to severe nervous system affection [5, 22–26]. It should be emphasized that the cases of complications after vaccination against TBE described in the literature are rare and it is difficult to prove the connection of the occurrence of nervous system affection directly with vaccination.

Another problem is the incidence of TBE in people who have received a full course of vaccination. With the increase in the number of cases of vaccination, the number of TBE cases has also increased, despite its implementation. Thus, in the Sverdlovsk Region 3.9–8.0 % of those who fell ill with TBE were vaccinated, in the Krasnoyarsk Territory — 3.5–7.4 % [11]. Although most cases of the disease in those who were vaccinated against TBE proceed without complications, cases of focal forms and deaths are recorded even in repeatedly vaccinated

чены в 86.8 % случаев, менингеальные — в 8.1 %, очаговые — в 5.1 % случаев, что соответствует данным по иммуногенности вакцин [27]. Например, при проведении прививок вакциной «Энцекур» взрослым даже после 3-й вакцинации IgG антитела выявлялись лишь у 95 % вакцинированных, при этом чем больше был возраст вакцинированного, тем ниже формирующийся титр антител: средний возраст вакцинированных с титром 1 : 160 и выше —  $36.5 \pm 3.2$  года, 1 : 40–1 : 80 —  $47.4 \pm 4.5$  года, ниже 1 : 40 —  $50.3 \pm 4.1$  года.

Описаны единичные случаи летальных исходов у многократно вакцинированных. Так, В.В. Погодиной и соавт. описана молниеносная форма клещевого энцефалита, развившаяся у многократно вакцинированной пожилой пациентки. В течение 1998–2008 гг. она получила 6 прививок против КЭ, из них 4 — с томской вакциной НПО «Вирион», 1 — с вакциной «Энцекур», 1 — с вакциной производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. Первичный курс проведен без нарушений схемы. Последующие 3 ревакцинации выполняли с интервалами 1, 5 и 3 г. Заболела через 2 г. после заключительной ревакцинации. Инкубационный период длился 5 дней, 55 ч прошло от первых симптомов болезни до наступления смерти. Титр антител IgG в день смерти 1 : 1600 [27]. Диагноз подтвержден обнаружением РНК ВКЭ методом ПЦР в ткани спинного мозга и варолиева моста. Высокая вирулентность вируса доказана в опытах на мышах. В этом случае полностью не изучена роль в патогенезе Т-клеточного иммунитета, который, возможно, имел существенный дефект.

Недостаточную протективную активность вакцин некоторые авторы [19, 29] связывают с различиями антигенных и генетических свойств штаммов, использованных для приготовления вакцин и циркулирующих на территории РФ, так как коммерческие вакцины приготовлены на основе дальневосточного или европейского подтипов, а доминирующим в природе является сибирский [30].

Экспериментальное изучение вопроса дает неоднозначные результаты. Так, Г.Н. Леонова и соавт., исследовав сыворотки крови людей, многократно привитых различными вакцинами, сделали вывод об иммунологической эффективности всех вакцин относительно и дальневосточного подтипа ВКЭ [31]. По данным Л.Л. Терехиной и соавт., вакцины из штаммов европейского и дальневосточного подтипов ВКЭ в опытах на мышах защищали от различных подтипов ВКЭ, включая сибирский [32]. О.В. Морозова и соавт. при ком-

patients [18, 27, 28]. According to V.V. Pogodina and co-authors, among those who received the primary course of vaccination and one or more revaccinations (98 people) fever forms were noted in 86.8% of cases, meningeal — in 8.1%, focal — in 5.1% of cases, that corresponds to data on immunogenicity of vaccines [27]. For example, during adults “Encepur” vaccination, even after the 3<sup>rd</sup> vaccination of IgG antibodies were detected only in 95 % of vaccinated, at the same time, the greater the age of the vaccinated, the lower was the emerging titer of antibodies: the average age of vaccinated with a titer of 1: 160 and above —  $36.5 \pm 3.2$  years, 1 : 40–1 : 80 —  $47.4 \pm 4.5$  years, below 1 : 40 —  $50.3 \pm 4.1$  years.

Single cases of lethal outcomes in repeatedly vaccinated patients are described. Thus, V.V. Pogodina and co-authors described the fulminant form of tick-borne encephalitis, which developed in the body of a repeatedly vaccinated elderly patient. During 1998–2008 she received 6 vaccinations against TBE, 4 of them — vaccine produced by the “Virion” (Tomsk), 1 — “Encevir” vaccine, 1 — vaccine produced by the Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis. The primary course was conducted without violations of the scheme. The next 3 revaccinations were performed at intervals of 1, 5 and 3 years. The patient became ill 2 years after the final revaccination. The incubation period lasted 5 days, 55 hours passed from the first symptoms of the disease to death. The titer of IgG antibodies on the day of death was 1 : 1600 [27]. The diagnosis was confirmed by detection of RNA TBE virus, using PCR in the tissue of the spinal cord and the pons varolii. High virulence of the virus is proved in experiments on mice. In this case, the role in the pathogenesis of T-cell immunity, which may have had a significant defect, has not been fully studied.

Insufficient protective activity of vaccines some authors [19, 29] associate with differences in antigenic and genetic properties of strains used for preparation of vaccines and circulating in the territory of the Russian Federation, as commercial vaccines are prepared on the basis of the Far Eastern or European subtypes, and Siberian is dominant in nature [30].

Experimental study of the issue gives ambiguous results. Thus, G.N. Leonova and co-authors after a study of the blood serum of people who repeatedly vaccinated with various vaccines, concluded that the immunological efficacy of all vaccines regarding and Far Eastern subtype of TBE virus [31]. According to L.L. Terekhina and co-authors, vaccines from strains of European and Far Eastern subtypes of TBE virus

плексном изучении эффекта всех 4 разрешенных к применению в РФ вакцин в опытах на мышах установили, что защиту мышей против заражения сибирским подтипом обеспечивали только 3 из 4 вакцин: московская, австрийская вакцины и «Энцефир», тогда как «Энцекур» была неэффективна [8]. В опытах на обезьянах и хомяках показано, что профилактическое введение вакцины дальневосточного подтипа не препятствует длительной персистенции штаммов сибирского подтипа, что может обусловить развитие хронического КЭ [33, 34].

Тем не менее вакцинация остается важным средством специфической профилактики КЭ для защиты людей, пребывающих на территории, где регулярно происходят заражения, и позволяет значительно снизить удельный вес форм с поражением ЦНС у инфицированных ВКЭ [27, 35]. Возможно, решением проблемы развития очаговых форм у вакцинированных было бы обязательное исследование титра антител перед эпидсезоном и дополнительное введение иммуноглобулина или бустерной дозы вакцины лицам с низким титром антител.

Сильная достоверная отрицательная корреляционная связь с заболеваемостью КЭ также установлена для площади акарицидных обработок на территории РФ ( $r = -0.82$ ,  $p < 0.05$ ), которая с 2002 по 2016 г. выросла почти в 10 раз (с 17 277.5 до 176 000 га) [11].

Несмотря на значительное снижение заболеваемости КЭ в РФ в последние два десятилетия, летальность при КЭ снизилась незначительно: в 1998–2006 гг. она варьировала от 1.3 до 1.6 %, в 2007–2016 гг. — от 0.1 до 1.7 % [11]. СМУ летальности в 2007–2016 гг. составил 1.2 %. Достоверной корреляционной связи летальности от КЭ в РФ с уровнем заболеваемости не установлено ( $r = 0.25$ ,  $p > 0.05$ ) [11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клещевой энцефалит, учитывая его широкую распространенность на территории РФ, возможность развития тяжелых форм болезни, сопровождающихся инвалидизацией, а также ежегодно регистрируемые летальные исходы, по-прежнему представляет серьезную проблему для здравоохранения страны. На уровень заболеваемости КЭ в РФ достоверно влияет охват населения вакцинопрофилактикой, а также увеличение площади акарицидных обработок. Серопротекция остается одним из наиболее популярных методов профилактики, но сохраняются случаи заболевания, в том числе с развитием очаговых форм КЭ,

in experiments on mice were protected from various subtypes of TBE virus, including Siberian [32]. O.V. Morozova and co-authors in a comprehensive study of the effect of all 4 vaccines allowed for use in the Russian Federation in experiments on mice found that the protection of mice against infection with the Siberian subtype provided only 3 of 4 vaccines: Moscow, Austrian and “Encevir” vaccines, while “Encepur” was ineffective [8]. In experiments on monkeys and hamsters it is shown that prophylactic introduction of the vaccine of the Far Eastern subtype does not prevent long-term persistence of strains of the Siberian subtype that can cause development of chronic TBE [33, 34].

Nevertheless, vaccination remains an important means of specific prevention of TBE for the protection of people staying in the territory where infections occur regularly, and can significantly reduce the proportion of forms with CNS lesions in people infected with TBE virus [27, 35]. Perhaps the solution to the problem of the development of focal forms in vaccinated could be a mandatory study of the titer of antibodies before the season of epidemics and additional introduction of immunoglobulin or booster dose of vaccine to persons with low titer of antibodies.

A strong significant negative correlation with the incidence of TBE has also been established for the acaricide treatment area in the Russian Federation ( $r = -0.82$ ,  $p < 0.05$ ), which increased almost 10-fold from 2002 to 2016 (from 17 277.5 to 176 000 ha) [11].

Despite a significant decrease in the incidence of TBE in Russia in the last two decades, mortality in TBE decreased slightly: in 1998–2006 it varied from 1.3 to 1.6 %, in 2007–2016 from 0.1 to 1.7 % [11]. Average long-term mortality level in 2007–2016 was 1.2 %. There was no significant correlation between mortality from TBE in Russia and morbidity ( $r = 0.25$ ,  $p > 0.05$ ) [11].

## CONCLUSION

Tick-borne encephalitis, taking into account its wide prevalence in the territory of the Russian Federation, the possibility of developing severe forms of the disease accompanied by disability, as well as annual deaths, still poses a serious problem for the country's health care. The level of TBE morbidity in Russia is significantly affected by the coverage of the population with vaccine prophylaxis, as well as the increase in the area of acaricide treatments. Seroprophylaxis remains one of the most popular methods of prevention, but there are still cases of the disease, including the development of focal forms of TBE, even

даже при своевременном проведении профилактики. В связи с этим необходимо внедрение методов определения дозы вируса, полученной при укусе, а также массовое производство высокотитражного иммуноглобулина в РФ.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Елькина И.А. Зависимость эпидемической обстановки по туберкулезу от ситуации по ВИЧ-инфекции в г. Кемерово // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 1. С. 49–55.
2. Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В., Ульянова Я.С., Филина Е.И. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 1. С. 84–95.
3. Ильинских Е.Н., Лукашова Л.В., Лепехин А.В. и др. Клещевой энцефалит: метод. пособие для врачей, интернов и клинических ординаторов. Томск, 2015. 31 с.
4. Гусева Е.В., Дудникова Н.С. Трансмиссивные нейроинфекции: энцефалит клещевой, Крымская-Конго геморрагическая лихорадка, лихорадка Западного Нила. Обзор литературы. Всерос. науч.-исслед. ин-т защиты животных. Владимир, 2002. 94 с.
5. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей. Новосибирск, 2001.
6. Клещевой энцефалит у детей (патогенез, клиника, диагностика, лечение): пособие для врачей / под ред. Н.В. Скрипченко. СПб., 2005. 62 с.
7. Окулова Н.М. Причины разной тяжести течения клещевого энцефалита у человека. Экологические аспекты. Иваново, 1994. 107 с.
8. Морозова О.В., Бахвалова В.Н., Потапова О.Ф., Гришечкин А.Е., Исаева Е.И. Исследование иммуногенного и защитного эффектов инактивированных вакцин против клещевого энцефалита (КЭ) по отношению к современным штаммам вируса КЭ // *Нац. приоритеты России*. 2011. № 2 (5). С. 61–63.
9. Valarcher J.F., Hägglund S., Juremalm M. et al. Tick-borne encephalitis // *Rev. Sci. Tech.* 2015. Vol. 34 (2). P. 453–466.
10. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper — recommendations // *Vaccine*. 2011. Vol. 29 (48). P. 8769–8770.
11. Инфекции, передающиеся клещами // О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. С. 121–123.
12. Коренберг Э.И. Современные черты природной очаговости клещевого энцефалита: новые или хорошо забытые? // *Мед. паразитология и паразитарные болезни*. 2008. № 3. С. 3–8.
13. Воробьева М.С., Расщепкина М.Н., Ладъженская И.П. Вакцины, иммуноглобулины и тест-системы для профилактики и диагностики клещевого энцефалита // *Вопр. вирусологии*. 2007. Т. 52, № 6. С. 30–36.

with timely prevention. In this regard, it is necessary to introduce methods for determining the dose of the virus obtained from the bite, as well as mass production of high-titer immunoglobulin in the Russian Federation.

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

## REFERENCES

1. El'kina I.A. (2018). Dependence of tuberculosis epidemic situation on HIV-infection in Kemerovo. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 49–55.
2. Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Provorova V.V., Ul'yanova Ya.S., Filina E.I. (2018). Analysis of present-day HIV-infection epidemiological data. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 84–95.
3. Ilinskikh E.N., Lukashova L.V., Lepikhin A.V. et al. (2015). *Tick-borne Encephalitis: A Methodical Guide for Doctors, Interns and Clinical Residents*. Tomsk, 31 p. In Russ.
4. Guseva E.V., Dudnikova N.S. (2002). *Transmissible Neuroinfections: Tick-Borne Encephalitis, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, West Nile Fever: A Literature Review*. Vladimir, 94 p. In Russ.
5. Ierusalimskiy A.P. (2001). *Tick-borne Encephalitis: A Guide for Doctors*. Novosibirsk. In Russ.
6. Skripchenko N.V. (2005). *Tick-Borne Encephalitis in Children (Pathogenesis, Clinical Picture, Diagnostics, and Treatment): A Manual for Doctors*. Saint-Petersburg, 62 p. In Russ.
7. Okulova N.M. (1994). *Causes of Different Severity of Tick-Borne Encephalitis in Humans*. Ivanovo, 107 p. In Russ.
8. Morozova O.V., Bakhvalova V.N., Potapova O.F., Grishchkin A.E., Isaeva E.I. (2011). Investigation of the immunogenic and protective effects of inactivated vaccines against tick-borne encephalitis in relation to modern strains of tick-borne encephalitis virus. *National Priorities of Russia*, 2, 5, 61–63. In Russ.
9. Valarcher J.F., Hägglund S., Juremalm M. et al. (2015). Tick-borne encephalitis. *Rev. Sci. Tech.*, 34, 2, 453–466.
10. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper — recommendations (2011). *Vaccine*, 29, 48, 8769–8770.
11. Infections transmitted by ticks (2016). *On the State of Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2015: State Report* (pp. 121–133). Moscow: Federal Services for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. In Russ.
12. Korenberg E.I. (2008). Modern features of the natural focality of tick-borne encephalitis: new or well-forgotten? *Medical Parasitology and Parasitogenic Diseases*, 3, 3–8. In Russ.
13. Vorobyeva M.S., Rasshchepkina M.N., Ladyzhenskaya I.P. (2007). Vaccines, immunoglobulins, and test systems for the prevention and diagnosis of tick-borne encephalitis. *Problems of Virology*, 52, 6, 30–36.
14. Kozlova I.V., Zlobin V.I., Vorobyeva M.S., Verkhovina M.M. (2009). *Express Diagnostics and Emergency*

14. Козлова И.В., Злобин В.И., Воробьева М.С., Верхозина М.М. Экспресс-диагностика и экстренная профилактика иксодовых клещевых инфекций. М., 2009. 216 с.
15. Пенъевская Н.А., Рудаков Н.В. Эффективность применения препаратов иммуноглобулина для постэкспозиционной профилактики клещевого энцефалита в России (Обзор полувекового опыта) // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2010. № 1. С. 53–59.
16. Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Воробьева М.С. и др. Опыт изучения экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита специфическим иммуноглобулином человека // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 8 (2). С. 162–170.
17. Леонова Г.Н. Влияние специфических антител на процесс элиминации вируса клещевого энцефалит // Здоровье. Мед. экология. Наука. 2017. № 1 (68). С. 43–47.
18. Романенко В.В., Есюнина М.С., Килячина С.С. Опыт реализации программы массовой иммунизации населения против клещевого энцефалита в Свердловской области // Вопр. вирусологии. 2007. Т. 52, № 6. С. 23–25.
19. Львов Д.К., Злобин В.И. Стратегия и тактика профилактики клещевого энцефалита на современном этапе // Вопр. вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 26–30.
20. Опейкина Н.Н., Скударнов С.Е., Куртасова Л.М., Шульмин А.В., Васильева А.А. Анализ заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом жителей Красноярского края // Сиб. мед. обозрение. 2015. № 2 (92). С. 81–85.
21. Kleiter I., Jilg W., Bogdahn U., Steinbrecher A. Delayed humoral immunity in a patient with severe tick-borne encephalitis after complete active vaccination // Infection. 2007. Vol. 35 (1). P. 26–29.
22. Возгомент О.В., Кривенко Е.И. Версия механизма развития тяжелого осложнения прививки против клещевого энцефалита // Иммунология. 2002. № 1. С. 40–43.
23. Schattenfroh C. Acute disseminated encephalomyelitis after active immunization against early summer encephalitis // Nervenarzt. 2004. Vol. 75 (8). P. 776–779.
24. Sander D., Scholz C., Eiben P., Klingelhöfer J. Plexus neuropathy following vaccination against tick-borne encephalitis and tetanus due to a sports related altered immune state // Neurol. Res. 1995. Vol. 17 (4). P. 316–319.
25. Sander D., Scholz C.W., Eiben P., Klingelhöfer J. Postvaccinal plexus neuropathy following vaccination against tick-borne encephalitis and tetanus in a competitive athlete // Clin. Investig. 1994. Vol. 72 (5). P. 399.
26. Hainz U., Jenewein B., Asch E. et al. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines // Vaccine. 2005. Vol. 23 (25). P. 3232–3235.
27. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // Вопр. вирусологии. 2013. Т. 58, № 2. С. 33–37.
28. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н. и др. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. Т. 20, № 1. С. 56–64.
29. *Prophylaxis of Ixodic Tick Infections*. Moscow, 216 p. In Russ.
15. Penevskaya N.A., Rudakov N.V. (2010). The effectiveness of immunoglobulin preparations for post-exposure prophylaxis of tick-borne encephalitis in Russia (Review of half a century of experience). *Medical Parasitology and Parasitogenic Diseases*, 1, 53–59.
16. Olefir U.V., Merkulov V.A., Vorobieva M.S. et al. (2016). Evaluation of extra prophylaxy and treatment of tick-borne encephalitis with human specific immunoglobulin. *Int. J. of Applied and Fundamental Researches*, 8, 162–170.
17. Leonova G.N. (2017). Influence of specific antibodies on the tick-borne encephalitis virus elimination process. *Health. Medical Ecology. Science*, 68, 1, 43–47.
18. Romanenko V.V., Yesunina M.S., Kilyachina S.S. (2007). Experience in implementing the mass immunization program against tick-borne encephalitis in the Sverdlovsk Region. *Problems of Virology*, 52, 6, 23–25.
19. Lvov D.K., Zlobin V.I. (2007). Prevention of tick-borne encephalitis at the present stage: Strategy and tactics. *Problems of Virology*, 52, 5, 26–30.
20. Opeykina N.N., Skudarnov S.E., Kurtasova L.M., Shul'min A.V., Vasil'eva A.A. (2015). The analysis of the morbidity of tick-borne viral encephalitis in the Krasnoyarsk Region. *Siberian Medical Review*, 2, 92, 81–85.
21. Kleiter I., Jilg W., Bogdahn U., Steinbrecher A. (2007). Delayed humoral immunity in a patient with severe tick-borne encephalitis after complete active vaccination. *Infection*, 35, 1, 26–29.
22. Vozgoment O.V., Krivenko E.I. (2002). Version of mechanism of development of severe complication of vaccination against tick-borne encephalitis. *Immunology*, 1, 40–43. In Russ.
23. Schattenfroh C. (2004). Acute disseminated encephalomyelitis after active immunization against early summer encephalitis. *Nervenarzt.*, 75, 8, 776–779.
24. Sander D., Scholz C., Eiben P., Klingelhöfer J. (1995). Plexus neuropathy following vaccination against tick-borne encephalitis and tetanus due to a sports related altered immune state. *Neurol. Res.*, 17, 4, 316–319.
25. Sander D., Scholz C.W., Eiben P., Klingelhöfer J. (1994). Postvaccinal plexus neuropathy following vaccination against tick-borne encephalitis and tetanus in a competitive athlete. *Clin. Investig.*, 72, 5, 399.
26. Hainz U., Jenewein B., Asch E. et al. (2005). Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*, 23, 25, 3232–3235.
27. Pogodina V.V., Levina L.S., Skrynnik S.M. et al. (2013). Tick-borne encephalitis with fulminant course and lethal outcome in patients after plural vaccination. *Problems of Virology*, 58, 2, 33–37.
28. Pogodina V.V., Luchinina S.V., Stepanova O.N. et al. (2015). Unusual case of letal of tick-borne encephalitis in patient vaccinated with vaccines produced from different viruses strains (the Chelyabinsk Region). *Epidemiology and Infectious Diseases*, 20, 1, 56–64.
29. Votyakov V.I., Zlobin V.I., Mishaeva N.P. (2002). Tick-borne encephalitis of Eurasia. *Issues of Ecology, Molecular Epidemiology, Nosology, Evolution*. Novosibirsk: Nauka, 438 p. In Russ.

29. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии // Вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции. Новосибирск: Наука, 2002. 438 с.
30. Злобин В.И., Верхожина М.М., Демина Т.В. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита // Вопр. вирусологии. 2007. Т. 52, № 6. С. 4–13.
31. Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Крылова Ю.В. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита. Владивосток: Приморский полиграфкомбинат, 2006. 100 с.
32. Терехина Л.Л., Рогова Ю.В., Романова Л.Ю. и др. Протективные свойства вакцинных препаратов против клещевого энцефалита для защиты от разных подтипов вируса клещевого энцефалита // Материалы IV ежегодного Всерос. конгресса по инфекционным болезням. М., 2012. С. 373–374.
33. Левина Л.С., Погодина В.В. Персистенция вируса клещевого энцефалита в вакцинированном организме // Вопр. вирусологии. 1988. Т. 33, № 4. С. 485–490.
34. Pogodina V.V., Bochkova N.G., Levina L.S. Persistence of tick-borne encephalitis virus in monkeys. VII. Some features of immune response // Acta Virol. 1984. Vol. 28 (5). P. 407–415.
35. Коренберг Э.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. № 5 (72). С. 7–17.
30. Zlobin V.I., Verkhovina M.M., Demina T.V. et al. (2007). Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis. *Problems of Virology*, 52, 6, 4–13.
31. Leonova G.N., Pavlenko E.V., Krylova Yu.V. (2006). *Vaccine Prophylaxis of Tick-borne Encephalitis*. Vladivostok: Primorskiy Poligrafkombinat, 100 p. In Russ.
32. Terekhina L.L., Rogova Yu.V., Romanova L.Yu. et al. (2012). Protective properties of vaccine preparations against tick-borne encephalitis for protection against different subtypes of tick-borne encephalitis virus. Proceeding IV Annual All-Russia congress on infectious diseases (pp. 373–374). Moscow. In Russ.
33. Levina L.S., Pogodina V.V. (1988). Persistence of tick-borne encephalitis virus in the vaccinated organism. *Problems of Virology*, 33, 4, 485–490. In Russ.
34. Pogodina V.V., Bochkova N.G., Levina L.S. (1984). Persistence of tick-borne encephalitis virus in monkeys. VII. Some features of immune response. *Acta Virol.*, 28, 5, 407–415.
35. Korenberg E.I. (2013). Infections transmitted by ticks forest area and the strategy of prevention: changing of priorities. *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 5, 72, 7–17.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Проворова Вероника Валерьевна** — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Краснова Елена Игоревна** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Хохлова Наталья Игоревна** — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Бурмистрова Татьяна Германовна** — врач высшей категории, заведующий отделением нейроинфекций ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (Новосибирск).

**Тикунова Нина Викторовна** — д-р биол. наук, главн. научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярной биологии ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск).

**Кузнецова Вера Гавриловна** — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Евстропов Александр Николаевич** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Образец цитирования:** Проворова В.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Бурмистрова Т.Г., Тикунова Н.В., Кузнецова В.Г., Евстропов А.Н. Эпидемиологические аспекты и вопросы профилактики клещевого энцефалита // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 1. С. 36–48.

## ABOUT THE AUTHORS

**Provorova Veronika Valeryevna** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

**Krasnova Elena Igorevna** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

**Khokhlova Natalia Igorevna** — Cand. Sci. (Med.) Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

**Burmistrova Tatyana Germanovna** — Doctor of Higher Category, Head of the Department of Neuroinfections, City Infectious Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

**Tikunova Nina Viktorovna** — Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Biology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (Novosibirsk).

**Kuznetsova Vera Gavrilovna** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

**Evstropov Aleksandr Nikolaevich** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology, Novosibirsk State Medical University.

**Citation example:** Provorova V.V., Krasnova E.I., Hohlova N.I., Burmistrova T.G., Tikunova N.V., Kuznetsova V.G., Evstropov A.N. (2019). Epidemiological aspects and prevention of tick-borne encephalitis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 36–48.

## Адаптационный статус пациентов с бронхиальной астмой при наличии гипертонической болезни как коморбидной патологии

Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Смирнова И.Н.

Томский НИИ курортологии и физиотерапии — филиал ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»

## Adaptive status of patients with bronchial asthma in the presence of hypertension as comorbid pathology

Zaripova T.N., Antipova I.I., Smirnova I.N.

Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy

### АННОТАЦИЯ

В исследовании, которое проводилось на базе клиники Томского НИИ курортологии и физиотерапии в 2009–2014 гг., приняло участие 182 больных, которые были разделены на 3 группы: основная группа I — 77 больных с бронхиальной астмой (БА) и коморбидной гипертонической болезнью (ГБ); группа сравнения II — 53 больных только БА; группа сравнения III — 52 больных только ГБ. У больных с коморбидными заболеваниями отмечались более значимые нарушения адаптации, нежели у пациентов с каждым из этих заболеваний в отдельности. В частности, у них в 4 раза чаще диагностировались реакции переактивации и стресса, в 2.6 раза был ниже уровень реактивности, чем у больных с ГБ. Частота неблагоприятных реакций адаптации возрастала по мере усиления выраженности удушья и нарушений липидного обмена. У больных основной группы отмечались большие нарушения клеточного иммунитета в виде снижения содержания в крови Т-хелперов, чем у больных БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, коморбидность, нарушения адаптационных процессов.

### ABSTRACT

The study was conducted at the clinic of the Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy in 2009–2014. 182 patients who were divided into 3 groups: main group I — 77 patients with bronchial asthma (BA) and comorbid hypertension (HT); comparison group II — 53 patients with BA only; comparison group III — 52 patients with HT only. In patients with comorbid diseases, more significant adaptation disorders were noted than in patients with each of these diseases separately. In particular, their reactivation and stress were 4 times more often diagnosed; the level of reactivity was 2.6 times lower than in patients with hypertension. The frequency of adverse adaptation reactions increased as the intensity of asphyxiation and lipid metabolism increased. In patients of the main group, there were more significant disturbances of cellular immunity in the form of a decreased T-helper level in the blood than in patients with BA.

**Keywords:** bronchial asthma, hypertension, comorbidity, impairments adaptive processes.

### ВВЕДЕНИЕ

На протяжении нескольких последних десятилетий изучению состояния адаптации здоровых и больных людей посвящены многочислен-

### INTRODUCTION

Over the past few decades, numerous studies have been devoted to investigating the adaptive states of healthy and sick people [1–3]. At the same

Поступила 07.11.2018  
Принята 04.12.2018

\*Автор, ответственный за переписку  
Зарипова Татьяна Николаевна: Томский НИИ курортологии и физиотерапии — филиал ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства». 634026, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1.  
E-mail: ZaripovaTN@med.tomsk.ru

Received 07.11.2018  
Accepted 04.12.2018

\*Corresponding author  
Zaripova Tatyana Nikolayevna: Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy, 1, Roza Luksemburg Str, Tomsk, 634026, Russia.  
E-mail: ZaripovaTN@med.tomsk.ru

ные научные исследования [1–3]. При этом изучался гормональный статус, разрабатывались различные индексы и коэффициенты, позволяющие оценить те или иные аспекты адаптационного процесса. Например, индекс аллергического воспаления, использующий соотношения показателей клеточного и гуморального иммунитета; адаптационно-функциональный индекс; оценка адаптационного потенциала системы кровообращения по вариабельности сердечного ритма; индекс функциональных изменений, позволяющий прогнозировать вероятность возникновения дизадаптации; коэффициент сопряженности показателей гомеостаза и др. [4–6].

Известно, что уровень функционирования организма в большой степени определяется состоянием системы кровообращения и эффективностью, «ценой» её работы. Поэтому вполне логичен интерес к изучению адаптационных возможностей больных гипертонической болезнью (ГБ). Выявлено, что это заболевание характеризуется снижением адаптивных способностей сердечно-сосудистой системы, её центральных и интракардиальных параметров, нарушением регуляции гемодинамики с формированием вегетативного дисбаланса и сниженной продукцией оксида азота [7], которые усиливаются по мере роста тяжести и длительности болезни.

Адаптационный статус больных бронхиальной астмой (БА) характеризуется, как в период ремиссии, так и особенно в период обострения, нейроэндокринной дезинтеграцией, повышенной стресс-реактивностью, а также обусловленной этим перестройкой в системе иммунитета [8].

Коморбидность бронхиальной астмы и гипертонической болезни — весьма частая ситуация, которая, на наш взгляд, далеко не полностью изучена. В частности, не выяснен вклад каждого из этих заболеваний в формирование адаптационного статуса. Этим и обусловлена актуальность нашего исследования.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение состояния процессов адаптации у больных бронхиальной астмой с коморбидной гипертонической болезнью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, которое проводилось в клинике Томского НИИ курортологии и физиотерапии в 2009–2014 гг., приняло участие 182 пациента. Основным критерием отбора больных во все группы являлось наличие верифицированного диагноза: бронхиальной астмы, гипертонической болезни либо их сочетания в виде комор-

time, the hormonal status was studied; various indices and coefficients were developed to evaluate certain aspects of the adaptation process. For example, the index of allergic inflammation, using the ratio of indicators of cellular and humoral immunity; adaptive functional index; assessment of the adaptive capacity of the circulatory system based on heart rate variability; functional change index, which allows to predict the likelihood of disadaptation; the contingency coefficient of homeostasis indices and others [4–6].

It is known that the level of functioning of the body is largely determined by the state of the blood circulatory system and the efficiency of its work. Therefore, it is quite logical interest in the study of adaptive capabilities of patients with hypertension (HT). It was revealed that this disease is characterized by a decrease in the adaptive abilities of the cardiovascular system, its central and intracardiac parameters, dysregulation of hemodynamics along with vegetative imbalance and reduced production of nitrogen oxide [7], which increase with the severity and duration of the disease.

The adaptive status of patients with bronchial asthma (BA) is characterized by neuroendocrine disintegration, increased stress-reactivity, and the resulting rearrangement in the immune system [8] both in the period of remission and especially in the period of exacerbation.

Comorbidity of bronchial asthma and hypertension is a very common situation, which, in our opinion, is not fully understood. In particular, the contribution of each of these diseases to the formation of adaptive status has not been determined. This is the reason for the actuality of our research.

## AIM OF THE RESEARCH

To investigate the state of adaptation processes in bronchial asthma patients with comorbid hypertension.

## MATERIALS AND METHODS

The study, which was conducted at the clinic of the Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy in 2009–2014, involved 182 patients. The main criterion for the selection of patients in all groups was the presence of a verified diagnosis: bronchial asthma, hypertension, or their combination in the form of comorbid pathology (BA + HT). The main (I) group consisted of 77 BA patients with hypertension as a comorbid disease. 65 % of them were female (50 patients), the average age was 52.4 (min — 28.0; max — 73.0) years, and

бидной патологии (БА + ГБ). Основную (I) группу составили 77 больных БА, имеющих в качестве коморбидного заболевания гипертоническую болезнь. В 65 % случаев (50 больных) это были женщины, средний возраст составлял 52.4 (min – 28.0; max – 73.0) года, а давность заболевания БА – 9.0 (2.0; 47.0) года. Легкое течение болезни было у 14 (18 %) пациентов, средней тяжести – у 60 (78 %), тяжелое – у 3 (4 %) больных. Частота обострений БА колебалась от 0 до 4 раз за год. Сопутствующее заболевание – ГБ I стадии была у 20 (26 %) пациентов, II стадии – у 52 (67 %), III – у 5 (7 %) обследованных. Полный контроль над течением БА (по критериям Global Initiative for Asthma (GINA), 2014) наблюдался у 31 (40 %) больного, частичный – у 32 (42 %). Контроль отсутствовал у 14 (18 %) пациентов этой группы.

Группа сравнения (II) состояла из 53 больных БА, не имеющих в качестве коморбидного заболевания ГБ (группа БА). В этой группе также преобладали женщины – 38 (72 %). Средний возраст больных составлял 36.7 (17.0; 56.0) года, т.е. был ниже такового в основной группе ( $p_u = 0.0001$ ). Длительность заболевания БА составляла 7.9 (1.0; 20.0) года. Легкое течение БА было у 20 (38 %) пациентов, средней тяжести – у 33 (62 %). Больных с тяжелым течением БА в этой группе не было. Частота обострений, так же как и у больных основной группы, колебалась от 0 до 4 раз за год. Полный контроль заболевания был у 34 (65 %) больных, частичный – у 19 (35 %). Неконтролируемое течение БА в этой группе не выявлялось, у пациентов группы сравнения II было более контролируемое течение БА по сравнению с пациентами основной группы ( $p_u = 0.001$ ). Другую группу сравнения (III – ГБ) составили 52 больных ГБ. В ней так же преобладали женщины – 36 (69 %). Средний возраст пациентов составлял 55.6 (35.0; 75.0) года. У 25 (48 %) больных этой группы ГБ была I стадии, у 25 (48 %) – II и у 2 (4 %) – III стадии.

На момент обследования пациенты всех групп получали базисное медикаментозное лечение, назначенное ранее, в соответствии с современными требованиями. Это: ингаляционные глюкокортикостероиды или сочетание последних с бронхолитиками длительного действия – по поводу БА, ингибиторы АПФ или антагонисты кальция – по поводу ГБ. Пациенты были вне периода клинического обострения.

Обследование больных было однократным и предусматривало сбор жалоб, анамнеза, терапевтический осмотр, измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Про-

the duration of BA disease was 9.0 (2.0; 47.0) years. The disease was mild in 14 (18 %) patients, moderate in 60 (78 %), and severe in 3 (4 %) patients. The frequency of BA exacerbations ranged from 0 to 4 times a year. Comorbid HT stage I was diagnosed in 20 (26 %) patients, stage II – in 52 (67 %), stage III – in 5 (7 %) patients. Full control over the course of BA (according to the criteria of Global Initiative for Asthma (GINA), 2014) was observed in 31 (40 %) patients, partial – in 32 (42 %). There was no control in 14 (18 %) patients in this group.

The comparison group (II) consisted of 53 BA patients who did not have HT (a group of BA) as a comorbid disease. Females also prevailed in this group – 38 (72 %). The average age of patients was 36.7 (17.0; 56.0) years, that is, it was lower than that in the main group ( $p_u = 0.0001$ ). The duration of BA was 7.9 (1.0; 20.0) years. Mild asthma was present in 20 (38 %) patients, the moderate form was noted in 33 (62 %). There were no patients with severe asthma in this group. The frequency of exacerbations, as well as in patients of the main group, ranged from 0 to 4 times a year. Full control of the disease was in 34 (65 %) patients, partial – in 19 (35 %). The uncontrolled course of asthma in this group was not diagnosed; patients in comparison group II had a more controlled course of asthma compared with patients in the main group ( $p_u = 0.001$ ). Another comparison group (III) consisted of 52 patients with HT. Women also prevailed in it – 36 (69 %). The average age of patients was 55.6 (35.0; 75.0) years. 25 (48 %) patients of the comparison group III had HT stage I, 25 (48 %) had stage II and 2 (4 %) had stage III.

At the time of the examination, patients of all groups received the basic drug treatment prescribed earlier, in accordance with modern requirements. These were inhaled glucocorticosteroids or a combination of the latter with long-acting bronchodilators for asthma, ACE inhibitors or calcium antagonists for hypertension. Patients were beyond the period of clinical exacerbation.

Patients were examined only once and included the collection of complaints, anamnesis, therapeutic examination, measurement of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, heart rate (HR). We also study the results of the general blood test, as well as biochemical and immunological parameters of the blood content. These include determining the content of lymphocyte subpopulations using monoclonal antibodies: CD3, CD4, CD8, CD19, calculating the immunoregulatory index (CD4 / CD8), de-

водилось изучение данных общего анализа крови, а также содержания в крови ряда биохимических и иммунологических показателей. Это: определение содержания субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител: CD3, CD4, CD8, CD19, расчет иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), определение значений спонтанного НСТ-теста, индекса биоцидности (НСТ стимул./НСТ спонт.) лейкоцитов, а также содержания общего холестерина (ХЛ), фибриногена (Ф), глюкозы (Г). Все данные сопоставлялись с таковыми, полученными биохимической и иммунологической лабораториями Института у практически здоровых взрослых жителей г. Томска.

По указанным первичным данным определялся тип реакции адаптации и уровень реактивности по Л.Х. Гаркави [9]. Выделялись: реакции тренировки (Tr), спокойной активации (РСА), повышенной активации (РПА), переактивации (П) и стресса (С), уровни реактивности — высокий и низкий. Рассчитывались индекс работы сердца (ИРС = ДАД × ЧСС/100) и гемодинамический индекс (ГДИ = АД<sub>ср</sub> × ЧСС/100). Их повышенные значения свидетельствовали о нарушении регуляции центральной гемодинамики. Кроме того, рассчитывался гомеостатический индекс (ГСИ) по А.А. Федотченко [10]. Значения последнего, равные 1.0, свидетельствовали о нормальном состоянии адаптационных механизмов, 1.1–1.5 — о напряжении компенсаторных процессов, 1.6 и выше — об истощении механизмов саморегуляции.

Математическая обработка фактического материала осуществлялась с помощью пакета статистических программ SPSS13.0 for Windows (лицензионный договор № 20100810-1). Все данные расценивались как имеющие непараметрическое распределение и выражались в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (*LQ*; *UQ*), где *LQ* — нижний квартиль, *UQ* — верхний квартиль, или же в процентах (%). Для сравнения независимых выборок использовали *U*-критерий Манна — Уитни (в таблицах приведены результаты сравнения в виде  $p_u$ ). Сопряженность признаков оценивали по критерию согласия  $\chi^2$ , в том числе с поправкой Йетса (в таблицах эти данные указаны как  $p\chi^2$ ). Связь признаков оценивалась путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*rs*). Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимался как  $p \leq 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что об уровне адаптационного потенциала человека можно судить по содержанию

termining the values of spontaneous NBT test, biocidal potential index (NBT stimulated / NBT spontaneous) of leukocytes, and total cholesterol (CL), fibrinogen (F), glucose (G). All data were compared with those obtained by the biochemical and immunological laboratories of the Institute in practically healthy adult residents of the city of Tomsk.

Primary data obtained indicated the type of adaptation reaction and the level of reactivity according to L.Kh. Garkavi [9]. The following were distinguished: training reaction (Tr), quiet activation reaction (QAR), increased activation reaction (IAR), reactivation (R) and stress (S); reactivity levels are high and low. The index of the heart was calculated ( $HI = DBP \times HR / 100$ ) and hemodynamic index ( $HDI = BP_{avg} \times HR / 100$ ). Their elevated values indicated disturbances of the regulation of central hemodynamics. In addition, the homeostatic index (HSI) was calculated by A.A. Fedotchenko [10]. The values of the latter, equal to 1.0, indicate the normal state of adaptation mechanisms, 1.1–1.5 indicate the tension of compensatory processes, 1.6 and higher — the exhaustion of self-regulation mechanisms.

Mathematical processing of the data was carried out using the statistical software package SPSS 13.0 for Windows (License agreement No. 20100810-1). All data were regarded as having non-parametric distribution and were expressed as a median (*Me*) and interquartile range (*LQ*; *UQ*), where *LQ* is the lower quartile, *UQ* is the upper quartile or in percentage (%). To compare independent samples, the Mann — Whitney *U*-criterion was used (the tables show the comparison results in the form of  $p_u$ ). Contingency indicators were evaluated by the fitting criterion  $\chi^2$ , including the Yates amendment (in the tables, these data are indicated as  $p\chi^2$ ). The relationship of indicators was estimated by calculating the Spearman's rank correlation coefficient (*rs*). The critical level of significance (*p*) was taken as  $p \leq 0.05$  when testing statistical hypotheses.

## RESULTS AND DISCUSSION

It is known that the level of human adaptation potential can be determined by the lymphocyte content in the peripheral blood and the ratio of the white blood corpuscles in the leukogram. This is very clearly evidenced by numerous studies by L.Kh. Garkavi et al. [11–13].

As our calculations showed, the majority of the examined patients (76–96 %) had adaptation reactions related to the activation category. These are training reactions and especially quiet and in-

в периферической крови лимфоцитов и по соотношению элементов белой крови в лейкоцитарной формуле. Об этом наглядно свидетельствуют многочисленные исследования Л.Х. Гаркави и её учеников [11–13].

Как показали наши расчеты, большая часть обследуемых пациентов (76–96 %) имели адаптационные реакции, относящиеся к разряду активационных. Это реакции тренировки и особенно реакции спокойной и повышенной активации, ассоциирующиеся с хорошими приспособительными возможностями пациентов и с наличием у них высокого противовоспалительного потенциала (табл. 1).

Сравнивая частоту диагностирования у больных неблагоприятных адаптационных реакций (П и С), так же как и низкого уровня реактивности, выявили, что они чаще наблюдаются у больных с коморбидной патологией. Различие в большинстве случаев касалось больных I и III групп. Так, частота реакций переактивации и стресса была выше у больных с коморбидной патологией по сравнению с больными БА в 1.3 раза, а по сравнению с больными ГБ — в 4 раза. Низкий уровень реактивности диагностировался при коморбидной патологии в 2.6 раза чаще, чем у больных ГБ. Установлено, что частота реакций переактивации и стресса у больных с коморбидной патологией имела прямую тесную взаимосвязь с выраженностью и частотой дневных приступов удушья ( $r_s = 0.91$ ;  $p = 0.001$ ), обратную — с выра-

increased activation reactions associated with the patient's good adaptive capabilities and the presence of a high anti-inflammatory potential (Table 1).

Comparing the frequency of diagnosis in patients with adverse adaptation reactions (R and S), as well as a low level of reactivity, revealed that they are more often observed in patients with comorbid pathology. The difference in most cases concerned patients of groups I and III. Thus, the frequency of reactivation reactions and stress was higher in patients with comorbid pathology by 1.3 times as compared with patients with BA, and 4 times as compared with patients with HT. A low level of reactivity was diagnosed in comorbid pathology 2.6 times more often than in patients with HT. It was established that the frequency of reactivation reactions and stress in patients with comorbid pathology had a direct close relationship with the intensity and frequency of daytime asphyxia ( $r_s = 0.91$ ;  $p = 0.001$ ), the reverse relationship with the intensity and frequency of nighttime asphyxia ( $r_s = -0.453$ ;  $p = 0.05$ ) and with lipid metabolism disorders: increased blood cholesterol ( $r_s = -0.61$ ;  $p = 0.007$ ), triglycerides ( $r_s = -0.26$ ;  $p = 0.05$ ) and atherogenic index ( $r_s = -0.61$ ;  $p = 0.01$ ).

The immune system is one of the systems that ensure the integrity of the body. In this study, two indicators were used to characterize the state of this system: the biocidal potential index, which reflects phagocyte reserve capacity, and the immunoregu-

**Таблица 1.** Распределение больных основной группы и групп сравнения по типам адаптационных реакций и уровню реактивности по Л.Х. Гаркави, абс. (%)

**Table 1.** Distribution of patients of the main group and comparison groups by types of adaptation reactions and level of reactivity by L.Kh. Garkavi, abs. (%)

Показатель / Indicator	Группа I / Group I (n = 77)	Группа II / Group II (n = 53)	Группа III / Group III (n = 52)	p I–III
<i>Тип адаптационной реакции / Type of adaptation reaction</i>				
ТР / Tr	11 (14.3)	17 (32.1)	10 (19.2)	—
РСА / QAR	22 (28.6)	16 (30.2)	28 (53.8)	—
РПА / IAR	20 (25.9)	7 (13.2)	10 (19.2)	—
П / R	17	9	4	—
С / S	7	4	0	—
П + С / R + S	24 (31.2)	13 (24.5)	4 (7.8)	0.01
<i>Уровень реактивности / Level of reactivity</i>				
Высокий / High	38 (44.4)	35 (66.1)	42 (80.8)	—
Низкий / Low	39 (50.6)	18 (33.9)	10 (19.2)	0.01

Примечание. Тр — реакция тренировки; РСА — реакция спокойной активации; РПА — реакция повышенной активации; П — реакция переактивации; С — стресс-реакция.

Note. Tr — training reaction; QAR — a quiet activation reaction; IAR — an increased activation reaction; R — reactivation; S — stress reaction.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика иммунологических показателей больных I и II групп  
**Table 2.** Comparative characteristic of immunological indices of patients of I and II groups

Показатель / Indicator	Группа I / Group I (n = 77)		Группа II / Group II (n = 53)		$P_u$
	Частота* / Frequency*, %	Me (LQ; UQ)	Частота* / Frequency*, %	Me (LQ; UQ)	
Индекс резерва биоцидности Biocidal potential index	46	1.53 (0.5; 5.0)	54	1.20 (0.2; 3.1)	0.22
Иммунорегуляторный индекс Immunoregulatory index	50	1.46 (0.3; 9.5)	31	3.15 (0.4; 3.5)	0.001

\*Частота показателей со значением менее 1.0.  
 Frequency of indicators with a value less than 1.0.

женностью и частотой ночных приступов удушья ( $r_s = -0.453$ ;  $p = 0.05$ ) и с нарушениями липидного обмена: повышенным содержанием в крови холестерина ( $r_s = -0.61$ ;  $p = 0.007$ ), триглицеридов ( $r_s = -0.26$ ;  $p = 0.05$ ) и индексом атерогенности ( $r_s = -0.61$ ;  $p = 0.01$ ).

Иммунная система — одна из систем, обеспечивающих целостность организма. В данном исследовании для характеристики состояния этой системы были использованы два показателя: индекс резерва биоцидности лейкоцитов, отражающий резервные возможности фагоцитов, и иммунорегуляторный индекс, сниженные значения которого (менее 1,0) свидетельствуют об гипоэргическом состоянии организма и преобладании Th2 механизма воспаления. Сравнение осуществлялось между больными основной группы (I — БА + ГБ) и группы сравнения II (БА) (табл. 2).

Выявлено, что оба учетных показателя примерно с одинаковой ( $p\chi^2 = 0.10$ ) частотой имели низкие значения в обеих группах, при этом сниженные почти у половины обследованных больных значения индекса резерва биоцидности имели прямую корреляционную связь с содержанием в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК):  $r_s = 0.35$ ;  $p = 0.006$ . В то же время значение иммунорегуляторного индекса в среднем по группе было существенно ниже у больных с коморбидным заболеванием. Общее же содержание Т-лимфоцитов по группам существенно не различалось: CD3 в основной группе — 39.7 % (24.0; 69.0), в группе сравнения II — 36.9 % (25.0; 58.0),  $p_u = 0.378$ . Поэтому выявленное различие в значении иммунорегуляторного индекса свидетельствует, на наш взгляд, о более выраженных изменениях у больных с коморбидной патологией со стороны клеточного звена иммунитета, а именно — о более выраженных нарушениях функциональной активности Т-системы иммунитета.

latory index, whose reduced values (less than 1.0) indicate the hyporeactive condition of the body and the prevalence of the Th2 inflammatory mechanism. The comparison was carried out between patients of the main group (I — BA + HT) and comparison group II (BA) (Table 2).

It was revealed that these two indicators had low values in both groups with approximately the same ( $p\chi^2 = 0.10$ ) frequency, while the values of the biocidal potential index almost half of the patients had a direct correlation with the blood circulating immune complexes (CIC):  $r_s = 0.35$ ;  $p = 0.006$ . At the same time, the group's average value of the immunoregulatory index was significantly lower in patients with the comorbid disease. The total content of T-lymphocytes in the groups did not differ significantly: CD3 was 39.7 % (24.0; 69.0) in the main group and 36.9 % (25.0; 58.0) in the comparison group II,  $p_u = 0.378$ . Therefore, the revealed difference in the value of the immunoregulatory index indicates more pronounced changes in patients with comorbid pathology on the part of the cellular immunity, namely, about more pronounced disorders in the functional activity of the T-system of immunity.

The state of the cardiovascular system is essential in the formation of the adaptation potential of the body. To estimate its state, several calculated indicators were used. First of all, it was analyzed how often their modified values are observed in the studied groups (Table 3).

It was revealed that patients with comorbid pathology (I group) are much more likely to have altered values of indicators characterizing the state of adaptation of the cardiovascular system than patients with bronchial asthma (II group). At the same time, in patients with hypertension (group III), the same altered values were revealed as in patients of the main group. Thus, the main contribution to the

**Таблица 3.** Распределение больных по частоте выявления измененных показателей адаптации кардиоваскулярной системы, %

**Table 3.** Distribution of patients according to the frequency of detection of changed indicators of cardiovascular system adaptation, %

Показатель / Indicator	Группа I / Group I (n = 77)	Группа II / Group II (n = 53)	Группа III / Group III (n = 52)	$p\chi^2$ I, II	$p\chi^2$ I, III
ГДИ / HSI > 70 усл.ед. / с.у.	61	1	77	0.01	0.10
ГСИ / HSI:					
1.0 усл.ед. / с.у.	5	96	8	0.001	0.10
1.1–1.5 усл.ед. / с.у.	76	2	77	0.01	0.10
1.6 усл.ед. и более / с.у. and more	19	2	15	0.01	0.10

Примечание. ГДИ — гемодинамический индекс; ГСИ — гомеостатический индекс; усл. ед. — условная единица.  
Note. HDI — hemodynamic index; HSI — homeostatic index; с.у. — conditional unit.

В формировании адаптационного потенциала организма важная роль принадлежит состоянию сердечно-сосудистой системы. Для его оценки были использованы несколько расчетных показателей. Прежде всего, было проанализировано, как часто в изучаемых группах наблюдаются их измененные значения (табл. 3).

Выявлено, что больные с коморбидной патологией (I группа) значительно чаще имеют измененные значения показателей, характеризующих состояние адаптации сердечно-сосудистой системы, нежели больные бронхиальной астмой (II группа). В то же время у больных гипертонической болезнью (III группа) выявлены те же измененные значения, что и у пациентов основной группы. Таким образом, основной вклад в формирование нарушений адаптации сердечно-сосудистой системы вносит у больных основной группы именно наличие у них гипертонической болезни, при этом, согласно показателям ГСИ, у 73 (95 %) больных с коморбидной патологией имеется напряжение компенсаторных механизмов либо истощение механизмов регуляции. Среди больных ГБ подобные нарушения адаптации диагностировались у 44 (85 %) обследованных, среди больных БА — у 1 (2 %) пациента. Подтверждением являются данные межгруппового анализа, в ходе которого сравнивались средние значения этих показателей по группам (табл. 4).

Корреляционный анализ показал, что повышенные значения ИРС связаны с такими признаками, как давность БА ( $r_s = 0.245$ ;  $p = 0.038$ ) и выраженность у пациентов с коморбидной патологией кашля ( $r_s = 0.302$ ;  $p = 0.01$ ), что в большей степени отражает изменения адаптации, обусловленные течением БА. Повышение ГДИ связано в основном с тяжестью ГБ ( $r_s = 0.367$ ;  $p = 0.011$ ) и является показателем состояния адаптационных

cardiovascular adaptation disorders in the main group is precisely the presence of hypertension, while, according to the HSI, 73 (95 %) patients with comorbid pathology have a tension of compensatory mechanisms or exhaustion of regulatory mechanisms. Among patients with HT, similar adaptation disorders were diagnosed in 44 (85 %) patients, among BA patients — in 1 (2 %) patients. Confirmation is the data of intergroup analysis, during which the average values of these indicators by groups were compared (Table 4).

Correlation analysis showed that elevated IH values are associated with symptoms such as duration of BA ( $r_s = 0.245$ ;  $p = 0.038$ ) and intensity of cough in patients with comorbid pathology ( $r_s = 0.302$ ;  $p = 0.01$ ), which largely reflects changes in adaptation caused by the course of BA. The increase in HDI is mainly due to the severity of HT ( $r_s = 0.367$ ;  $p = 0.011$ ) and is an indicator of the state of adaptation processes in central hemodynamics. The increase in HSI is largely due to patients' disturbances of lipid metabolism ( $r_s = 0.297$ ;  $p = 0.021$ ), intensity of the allergic ( $r_s = 0.289$ ;  $p = 0.015$ ) and inflammatory processes ( $r_s = 0.360$ ;  $p = 0.003$ ). However, the frequency of elevated values of this index increases as the HT weights up ( $p\chi^2 = 0.05$ ). Thus, judging by the data obtained not only HT, but also the course of BA contributed to the formation of adaptation disorders of the cardiovascular system in patients with comorbid pathology.

The study showed that the comorbidity of bronchial asthma and hypertension leads to more significant disturbances of the adaptation status of patients than each of these diseases separately. BA patients have both local and systemic inflamma-

**Таблица 4.** Средние значения показателей адаптации сердечно-сосудистой системы по группам, *Me (LQ; UQ)*  
**Table 4.** Average values of indicators of cardiovascular system adaptation in groups, *Me (LQ; UQ)*

Показатель / Indicator	Группа I / Group I (n = 77)	Группа II / Group II (n = 53)	Группа III / Group III (n = 52)	$p_u$ I, II	$p_u$ I, III
ИРС, усл.ед. / ИН, с.у.	65.8 (44.2; 119.8)	54.9 (33.6; 83.4)	62.4 (48.0; 90.7)	0.0001	0.944
ГДИ, усл.ед. / HDI, с.у.	79.7 (53.2; 141.6)	66.0 (40.1; 90.6)	71.4 (60.0; 106.7)	0.001	0.709
ГСИ, усл.ед. / HSI, с.у.	1.37 (1.0; 2.1)	1.15 (1.0; 1.75)	1.32 (1.0; 1.9)	0.001	0.254

Примечание. ИРС — индекс работы сердца; ГДИ — гемодинамический индекс; ГСИ — гомеостатический индекс.  
 Note. ИН — the index of the heart; HDI — hemodynamic index; HSI — homeostatic index.

процессов в центральной гемодинамике. Повышение ГСИ во многом обусловлено нарушением у больных липидного обмена ( $r_s = 0.297$ ;  $p = 0.021$ ), выраженностью аллергического ( $r_s = 0.289$ ;  $p = 0.015$ ) и воспалительного процессов ( $r_s = 0.360$ ;  $p = 0.003$ ). Однако частота повышенных значений этого индекса возрастает по мере утяжеления ГБ ( $p\chi^2 = 0.05$ ). Таким образом, судя по полученным данным, вклад в формирование нарушений адаптации сердечно-сосудистой системы у больных с коморбидной патологией вносит не только ГБ, но и характер течения БА.

Проведенное исследование показало, что коморбидность бронхиальной астмы и гипертонической болезни ведет, даже в период отсутствия клинического обострения БА, к более значимым нарушениям адаптационного статуса больных, нежели каждое из этих заболеваний в отдельности. Для больных БА характерно наличие местного и системного воспаления, проявления которого усиливаются при наличии коморбидной ГБ. Сочетание этих двух заболеваний обуславливает формирование синдрома взаимного отягощения через такие патогенетические механизмы, как воспаление, нарушения в системе перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты, липидного обмена, сосудистой регуляции [14]. Видимо, этим можно объяснить более выраженное нарушение адаптации со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с коморбидной патологией БА + ГБ. Кроме того, при воспалении иммунные клетки высвобождают большое количество цитокинов, точкой приложения которых, среди прочих, является эндотелий сосудов с постепенным их ремоделированием, что также ведет к нарушению сосудистой регуляции, снижению адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

Выявлено, что высокая частота и выраженность основных клинических проявлений БА у больных с коморбидной патологией способствуют формированию в организме адаптационных

нарушений, которые усугубляются коморбидной ГБ. The combination of these two diseases causes the mutual burdening syndrome through such pathogenic mechanisms as inflammation, disturbances in the system of lipid peroxidation — antioxidant protection, lipid metabolism, and vascular regulation [14]. Apparently, this can explain a more pronounced impairment of adaptation of the cardiovascular system in patients with comorbid pathology of BA + HT. In addition, during inflammation, immune cells release a large number of cytokines affecting the vascular endothelium with their gradual remodeling, which also leads to an impairment of vascular regulation and a decrease in the adaptive capacity of the cardiovascular system.

The high frequency and intensity of the main clinical BA manifestations in patients with comorbid pathology contribute to the adaptation reactions of reactivation and stress accompanied by a sharp increase in blood glucocorticoids suppressing the immune processes. This may explain the fact that this comorbid pathology develops against the background of an imbalance in the cellular component of the immune system, in the form of a reduction of T-helper cells (CD4), that is, its functional activity. Such a metabolic defect in the immune defense could have been formed due to the endogenous intoxication against the background of long-term inflammation that persists in these patients even during the clinical remission of BA. When assessing non-specific defense reactions in terms of phagocytosis, it was noted that hypertension attached to bronchial asthma does not significantly affect the biocidal activity of polymorphonuclear leukocytes and their reserve biocidal potential, which also at remission was reduced in half of the patients examined.

## CONCLUSION

Patients with bronchial asthma and hypertension have been observed to have more significant adaptation disorders compared with patients suf-

реакций переактивации и стресса. Последние сопровождаются резким повышением содержания в крови глюкокортикоидов, которые подавляют иммунные процессы. Этим можно объяснить тот факт, что данная коморбидная патология протекает на фоне дисбаланса в клеточном звене иммунитета, в виде снижения содержания количества Т-хелперов (CD4), т.е. его функциональной активности. Такой метаболический дефект в иммунной защите мог сформироваться за счет наличия эндогенной интоксикации, развивающейся на фоне длительного персистирующего воспаления, сохраняющегося у этих пациентов и в период клинической ремиссии БА. При оценке неспецифических защитных реакций в аспекте фагоцитоза отмечено, что присоединение к бронхиальной астме гипертонической болезни существенно не сказывается на состоянии бактерицидности полиморфноядерных лейкоцитов и на их резервном потенциале бактерицидности, который и в период ремиссии был снижен у половины обследованных пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью наблюдаются более значимые нарушения адаптации по сравнению с пациентами, имеющими каждое из этих заболеваний в отдельности. У пациентов с коморбидной патологией в 4 раза чаще диагностируется стресс-реакция, при этом частота неблагоприятных реакций адаптации возрастает по мере усиления

fering from each of these diseases separately. In patients with comorbid pathology, the stress reaction is diagnosed 4 times more often, and the frequency of adverse adaptation reactions increases as the degree of asphyxia increases. The level of reactivity in these patients was 2.6 times lower than in patients with HT. When assessing the state of the immune system in patients with comorbid pathology, there was a decrease in the functional activity of the cellular defense component, characterized by a more pronounced impairment of cellular immunity due to a decrease in blood T-helper cells, compared with similar indicators of BP patients.

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

выраженности удушья. Уровень реактивности у этих больных был в 2.6 раза ниже, чем у больных с ГБ. При оценке состояния иммунной системы у больных с коморбидной патологией выявлено снижение функциональной активности клеточного звена защиты, характеризующееся более выраженными нарушениями клеточного иммунитета за счет уменьшения содержания в крови Т-хелперов, по сравнению с аналогичными показателями больных с бронхиальной астмой.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960. 275 с.
2. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980. 192 с.
3. Ушаков И.Б., Сорокин О.Г. Адаптационный потенциал человека // Вестн. РАМН. 2004. № 3. С. 8–13.
4. Баевский Р.М., Берсенева А.П., Берсенева Е.Ю., Ешмакова А.К. Использование принципов донозологической диагностики для оценки функционального состояния организма при стрессорных воздействиях (на примере водителей автобусов) // Физиология человека. 2009. Т. 35, № 1. С. 41–51.
5. Орлов О.И., Берсенева Е.Ю., Баевский Р.М., Прилуцкий Д.А., Берсенева А.П. Способ комплексной оценки функционального состояния организма при стрессорных воздействиях: патент RU 2510621 С1. 10.04.2014. Бюл. № 10.
6. Ракитский В.Н., Юдина Т.В., Сааркоппель Л.М. Развитие проблемы интегральной оценки функционального состояния организма работающих // Лабораторная служба. 2013. № 3. С. 6–9.
7. Курданов Х.А., Бесланев И.А., Батырбекова Л.М., Курданова М.Х. Адаптационные возможности

## REFERENCES

1. Selye G. (1960). *Essays on Adaptation Syndrome*. Moscow: Medgiz, 275 p. In Russ.
2. Kaznacheev V.P. (1980). *The Modern Aspects of Adaptation*. Novosibirsk: Science, 192 p. In Russ.
3. Ushakov I.B., Sorokin O.G. (2004). Labor human adaptation potential. *Annals Russian Academy Medical Sciences*, 3, 8–13.
4. Bayevskii R.M., Berseneva A.P., Bersenev E.Yu., Eshmanova A.K. (2009). Use of principles of prenosological diagnosis for assessing the functional state of the body under stress conditions as exemplified by bus drivers. *Human Physiology*, 35, 1, 41–51.
5. Orlov O.I., Bersenev E.Yu., Bayevskij R.M., Prilutskij D.A., Berseneva A.P. Method for integrated assessment of the functional state of stress stimulated body: Patent RU 2510621 C1.10.04.2014. Bull. No. 10.
6. Rakitskij V.N., Iudina V.N., Saarkoppel L.M. (2013). Development of the problem of integral estimation of the functional state of working people. *Laboratory Service*, 3, 6–9.
7. Kurdanov Kh.A., Beslaneev I.A., Bатырбекова L.M., Kurdanova M.Kh.(2014). Adaptative resources of the main regulatory systems in patients with hypertension

- основных регуляторных систем у больных с артериальной гипертензией в условиях высокогорья // Вестн. РАМН. 2014. Т. 69, № 1–2. С. 26–31.
8. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Бронхиальная астма: иммунитет, гемостаз, лечение. Пермь, 2001. 268 с.
  9. Гаркави Л.Х., Квакуина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М., 1998. 655 с.
  10. Федотченко А.А. Способ определения адаптационного состояния организма человека: патент RU № 2390777 С2. 27.05.2015. Бюл. № 15.
  11. Гаркави Л.Х., Татков О.В. Неспецифические адаптационные реакции у больных с сердечно-сосудистой патологией и остеохондрозом позвоночника на этапе санаторно-курортной реабилитации // Воен.-мед. журн. 2003. Т. 324, № 4. С. 36–42.
  12. Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Григорьева Е. Адаптационные реакции и резистентность организма // Воен.-мед. журн. 2009. № 4. С. 36–42.
  13. Михайлов Н.Ю., Гаркави Л.Х., Машченко Н.М., Жукова Г.В. Исследование связи параметров лейкоцитарной формулы крови с частотными характеристиками сигнала пульсовой волны // Биофизика. 2012. Т. 57 (1). С. 99–104.
  14. Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Смирнова И.Н. Системная составляющая воспалительного процесса у больных бронхиальной астмой с коморбидной гипертонической болезнью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16, № 5. С. 11–15.
- under the highland conditions. *Annals Russian Academy Medical Sciences*, 69, 1–2, 26–31.
8. Tuev A.V., Mishlanov V.Ju. (2001). *Bronchial Asthma: Immunity, Hemostasis, Treatment*. Perm, 268 p.
  9. Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Kuzmenko T.S. (1998). *Anti-stress Reactions and Activation Therapy*. Moscow, 1998. 655 p.
  10. Fedotchenko A.A. Method for evaluating adaptation status of an individual: PatentRU № 2390777 C2. 27.05.2015. Bull. No. 15.
  11. Garkavi L.Kh., Tatkov O.V. (2003). Nonspecific adaptation reactions in patients with cardiovascular pathology and spinal osteochondrosis on the stage of sanatorium and health resort rehabilitation. *Military Medical Journal*, 324, 4, 36–42.
  12. Garkavi L.Kh., Ukolova M.A., Grigoryeva E. (2009). Adaptation reactions and body resistance. *Military Medical Journal*, 4, 36–42. In Russ.
  13. Mikhailov N.Yu., Garkavi L.Kh., Mashchenko N.M., Zhukova G.V. (2012). High-frequency oscillations in a pulse wave signal and their relation to differential blood leucocyte counts. *Biophysics*, 57, 1, 99–104.
  14. Zaripova T.N., Antipova I.I., Smirnova I.N. (2017). The systemic element of inflammation in asthma with hypertension disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 16, 5, 11–15.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Зарипова Татьяна Николаевна** — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник Томского НИИ курортологии и физиотерапии — филиала ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства».

**Антипова Инна Ивановна** — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Томского НИИ курортологии и физиотерапии — филиала ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства».

**Смирнова Ирина Николаевна** — д-р мед. наук, руководитель терапевтического отделения Томского НИИ курортологии и физиотерапии — филиала ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства».

**Образец цитирования:** Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Смирнова И.Н. Адаптационный статус пациентов с бронхиальной астмой при наличии гипертонической болезни как коморбидной патологии // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 1. С. 49–58.

## ABOUT THE AUTHORS

**Zaripova Tatyana Nikolaevna** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy.

**Antipova Inna Ivanovna** — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy.

**Smirnova Irina Nikolaevna** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Therapeutic Department, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy.

**Citation example:** Zaripova T.N., Antipova I.I., Smirnova I.N. (2019). Adaptive status of patients with bronchial asthma in the presence of hypertension as comorbid pathology. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 49–58.

## Оценка состояния адаптационных реакций и качества жизни у больных различных профессий в остром периоде инсульта

Яшникова М.В.<sup>1</sup>, Потеряева Е.Л.<sup>1,2</sup>, Доронин Б.М.<sup>1</sup>, Вишнякова Т.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

## The assessment of the state of adaptation responses and quality of life in patients of various professions in the acute period of stroke

Yashnikova M.V.<sup>1</sup>, Poteryaeva E.L.<sup>1,2</sup>, Doronin B.M.<sup>1</sup>, Vishnyakova T.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup>Novosibirsk Research Institute of Hygiene

### АННОТАЦИЯ

Проведено изучение адаптационных реакций и показателей качества жизни у 457 мужчин (возраст 30–65 лет) в остром периоде инсульта. Больные были разделены на 2 группы: основная — 381 больной, подвергавшийся воздействию вредных производственных факторов (общая вибрация, локальная вибрация, производственный шум, сочетанное воздействие шума и вибрации, токсико-пылевой фактор, электромагнитное излучение); группа сравнения — 76 больных, не работавших в условиях воздействия вредных профессионально-производственных факторов. Адаптационные реакции оценивались по соотношению форменных элементов в лейкоцитарной формуле крови с присвоением ранга напряженности (РН). Каждый ранг напряженности относился к определенному адаптационному состоянию. Для оценки качества жизни обследуемых использовался опросник SF-36, анкетирование по которому проводилось в 2 этапа — на 3-й и 21-й дни заболевания.

Установлено, что на момент развития инсульта больных группы сравнения с РН, относящимся к сбалансированной патологии, было в 2 раза больше, чем в основной группе. Количество больных обеих групп с РН, относящимся к острому стрессу, достоверно не отличалось между собой. Наибольшее число больных основной группы с РН, относящимся к сбалансированной патологии, было среди лиц, на которых воздействовала локальная вибрация. Показатели качества жизни (физический и психологический компонент здоровья) основной группы без достоверной разницы не превышали аналогичных показателей группы сравнения как на 3-й, так и на 21-й дни развития инсульта.

**Ключевые слова:** инсульт, мужчины, производственные факторы, адаптационные реакции, показатели качества жизни, опросник SF-36.

### ABSTRACT

The study of adaptive responses and indicators of quality of life was carried out in 457 men (aged 30–65 years) in the acute period of stroke. The patients were divided into 2 groups: the main group included 381 patients exposed to harmful production factors (general vibration, local vibration, industrial noise, combined exposure to noise and vibration, toxic dust factor, electromagnetic radiation); comparison group included 76 patients who did not work under the influence of harmful occupational factors. Adaptive responses were assessed by the ratio of formed elements in the leukocyte formula of the blood with the assignment of the tension rank (TR). Each tension rank was related to a certain adaptation state. To assess the quality of life of the patients, the SF-36 questionnaire was used; the survey was conducted in 2 stages — on the 3<sup>rd</sup> and 21<sup>st</sup> days of the disease.

It was established that at the time of stroke development, the number of patients in the comparison group with a TR related to a balanced pathology was 2 times greater than in the main group. The number of patients in both groups with

Поступила 27.11.2018  
Принята 05.12.2018

\*Автор, ответственный за переписку  
Яшникова Мария Викторовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: yash-maria@mail.ru

Received 27.11.2018  
Accepted 05.12.2018

\*Corresponding author  
Yashnikova Mariya Viktorovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: yash-maria@mail.ru

acute stress related TR did not differ significantly among themselves. The largest number of patients in the main group with TR related to a balanced pathology was among those affected by local vibration. Indicators of quality of life (physical and psychological components of health) of the main group without a significant difference did not exceed the same indicators of the comparison group both on the 3<sup>rd</sup> and 21<sup>st</sup> days of stroke.

**Keywords:** stroke, men, production factors, adaptation responses, quality of life indicators, questionnaire SF-36.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из главных причин смертности населения трудоспособного возраста в России являются болезни органов системы кровообращения, в том числе острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Это обусловлено их большой распространенностью и тяжелыми последствиями, которые они вызывают [1].

В последнее десятилетие наблюдается рост кардиоваскулярной патологии среди работников промышленных предприятий, причем сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее место в структуре общей патологии [2]. В этой связи проблема системного дифференцированного подхода к изучению инсульта у лиц трудоспособного возраста с учетом влияния профессионально-производственных факторов остается актуальной [3].

В медицине труда по-прежнему актуально исследование напряженности адаптационных процессов, неспецифической резистентности организма и качества жизни при воздействии неблагоприятных профессионально-производственных факторов [4, 5].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка адаптационных реакций и качества жизни у больных в остром периоде инсульта в зависимости от наличия или отсутствия вредных производственных факторов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе неврологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная клиническая больница № 1» г. Новосибирска в остром периоде инсульта были обследованы 457 мужчин в возрасте от 30 до 65 лет. Все больные в зависимости от наличия или отсутствия профессионального контакта с производственными факторами были разделены на 2 группы. Основная группа — 381 больной с инсультом (средний возраст  $55.6 \pm 1.1$  года, средний стаж работы  $31.2 \pm 1.1$  года). На момент развития заболевания все пациенты 1-й группы имели в анамнезе контакт с вредными профессиональными факторами (общая и локальная вибрация, производственный шум, сочетанное воздействие шума и вибрации, токсико-пылевой фактор, электромагнитное излучение (ЭМИ)).

## INTRODUCTION

One of the main causes of mortality in the working-age population in Russia is diseases of the circulatory system, including acute cerebrovascular accidents (ACVA). This is due to their high prevalence and severe consequences that they cause [1].

In the last decade among industrial workers, there has been an increase in cardiovascular pathologies being the most common diseases [2]. In this regard, the problem of a systemic differentiated approach to the study of stroke in people of working age in view of the impact of occupational factors is of great importance [3].

In occupational medicine, it is still important to study the intensity of adaptation processes, non-specific resistance of the body and quality of life when exposed to adverse occupational factors [4, 5].

## AIM OF THE RESEARCH

To assess adaptive responses and quality of life in patients in the acute period of a stroke, depending on the presence or absence of harmful production factors.

## MATERIALS AND METHODS

The study included 457 men in the acute period of a stroke aged from 30 to 65 years from the Neurological Department of the City Hospital No. 1 (Novosibirsk). All patients, depending on the presence or absence of professional contact with production factors, were divided into 2 groups. The main group included 381 patients with stroke (average age  $55.6 \pm 1.1$  years, average work experience  $31.2 \pm 1.1$  years). At the time of the development of the disease, all patients of the 1<sup>st</sup> group had a history of contact with harmful occupational factors (general and local vibration, industrial noise, combined effects of noise and vibration, toxic-dust factor, electromagnetic radiation (EMR)). The comparison group included 76 patients with stroke (average age  $55.1 \pm 0.9$  years, average work experience  $27.5 \pm 1.0$  years) who were not exposed in the workplace to harmful occupational factors.

В группу сравнения вошли 76 больных с инсультом (средний возраст  $55.1 \pm 0.9$  года, средний стаж работы  $27.5 \pm 1.0$  года), не подвергавшиеся на рабочем месте воздействию вредных профессионально-производственных факторов.

Диагноз инсульта ставился в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра. Верификация диагноза определенного типа инсульта проводилась на основании данных клинического и нейровизуализационного (мультиспиральная компьютерная томография головного мозга) методов обследования.

Для оценки адаптационных реакций была использована методика Л.Х. Гаркави с соавт. (1977) в модификации В.А. Копанева и соавт. [6, 7], предполагающая выявление адаптационных реакций организма по соотношению форменных элементов лейкоцитарной формулы и выделяющая четыре основных состояния: реакция тренировки (РТ), реакция активации (РА), острого (ОС) и хронического (ХС) стресса. Кроме того, каждой адаптационной реакции присвоен ранг напряженности (РН), отражающий степень напряжения адаптационных процессов. Данная методика выделяет 6 адаптационных состояний: нормальное функционирование — РН1, РН2; риск развития патологии — РН3, РН4, РН5, РН6; круг сбалансированной патологии — РН5, РН6; круг острого стресса — РН7, РН8; круг хронического стресса — РН7, РН9; неопределенные состояния — РН6, РН7.

Для оценки качества жизни обследуемых пациентов использовался опросник SF-36. В США и странах Европы были проведены исследования отдельных популяций и получены результаты по нормам для здорового населения и для групп больных с различными хроническими заболеваниями [8, 9]. Перевод на русский язык и апробация методики были проведены Институтом клинико-фармакологических исследований (Санкт-Петербург) в 2007 г. [10, 11]. SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни. Он состоит из 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование (PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP); интенсивность боли (BP); общее состояние здоровья (GH); жизненная активность (VT); социальное функционирование (SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) и психическое здоровье (MH). Показатели каждой шкалы оценивались в баллах от 0 до 100, при этом по 4 шкалам (PF, RP, BP, GH) оценивались интегральные показатели физического

The diagnosis of stroke was made in accordance with the International Classification of Diseases, X revision. Verification of the diagnosis of a specific type of stroke was carried out using examination methods based on clinical and neuroimaging data (multilayer spiral computed tomography of the brain).

The method of L.Kh. Garkavi et al. (1977) modified by V.A. Kopanev et al. [6, 7], was used to assess adaptive responses of the body according to the ratio of formed elements in the leukocyte formula. This method identifies four main states: training response (TrR), activation response (AR), acute (AS) and chronic (CS) stress. In addition, each adaptive response has been assigned a tension rank (TR), reflecting the degree of stress of adaptation processes. This technique identifies 6 adaptation states: normal functioning — TR1, TR2; risk of developing pathology — TR3, TR4, TR5, TR6; a spectrum of balanced pathology — TR5, TR6; range of acute stress — TR7, TR8; chronic stress range — TR7, TR9; undefined states — TR6, TR7.

The SF-36 Health Survey was used to assess the quality of life of the examined patients. In the United States and European countries, studies of certain populations were conducted and results were obtained on standards for a healthy population and for groups of patients with various chronic diseases [8, 9]. A translation into Russian and testing of the methodology was carried out by the Institute for Clinical and Pharmacological Research (St. Petersburg) in 2007 [10, 11]. SF-36 refers to non-specific questionnaires for assessing the quality of life. It consists of 36 items grouped into eight scales: Physical Functioning (PF); Role-Physical Functioning (RP); Bodily Pain (BP); General Health (GH); Vitality (VT); Social Functioning (SF); Role-Emotional Functioning (RE) and Mental Health (MH). Indicators are measured on a scale of 0–100 scores with the integral indicators of physical well-being evaluated on 4 scales (PF, RP, BP, GH), and psychological well-being on the other 4 scales (VT, SF, RE, MH). The results are presented in the form of scores on 8 scales; the higher the scores the higher quality of life. In both groups, patients were interviewed in 2 stages in the acute period of a stroke on the 3<sup>rd</sup> and 21<sup>st</sup> days of the disease.

The study was approved by the local ethical committee of Novosibirsk State Medical University (protocol No. 65 of May 27, 2014).

Statistical analysis was performed using the SPSS 11.5 software package. To determine the reli-

благополучия, а по другим 4 шкалам (VT, SF, RE, MH) — психологического благополучия. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. В обеих группах опрос больных проводился в 2 этапа в остром периоде инсульта на 3-й и 21-й дни заболевания.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 65 от 27.05.2014).

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5. Для определения достоверности различий независимых выборок при нормальном законе распределения использовали критерий Стьюдента для независимых наблюдений. Данные представляли в виде «среднего арифметического» ( $M$ ), ошибки «среднего арифметического» ( $\pm m$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0.05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе в остром периоде ранги напряженности распределились следующим образом: РН5 — 6.4 %, РН6 — 2.5 %, РН7 — 49.7 %, РН8 — 41.4 %. В группе сравнения: РН5 — 12.0 %, РН6 — 2.6 %, РН7 — 48.0 %, РН8 — 37.4 % (табл. 1).

Как видно из табл. 1, больных с РН5 (круг сбалансированной патологии) в группе сравнения была в 2 раза больше, чем в основной группе (12.0 и 6.4 % соответственно). Количество пациентов с РН7 (круг острого стресса) в основной группе и группе сравнения достоверно не отличалось ( $p > 0.05$ ) между собой (49.7 и 48.0 % соответственно). РН8 (круг острого стресса) незначительно превалировал в основной группе — 41.4 %, в группе сравнения — 37.4 %.

Сравнительный анализ рангов напряженности показал преобладание в обеих группах боль-

ability of differences in independent samples under the normal distribution law, we used the Student's test for independent samples. The data were presented as "arithmetic mean" ( $M$ ), error of "arithmetic mean" ( $\pm m$ ). The critical level of significance was set at 0.05 in statistical hypothesis testing.

## RESULTS AND DISCUSSION

In the main group in the acute period, the tension ranks were distributed as follows: TR5 — 6.4 %, TR6 — 2.5 %, TR7 — 49.7 %, TR8 — 41.4 %. In the comparison group: TR5 — 12.0 %, TR6 — 2.6 %, TR7 — 48.0 %, TR8 — 37.4 % (Table 1).

As can be seen from the Table 1, patients with TR5 (a spectrum of balanced pathology) in the comparison group were 2 times more than in the main group (12.0 and 6.4 % respectively). The number of patients with TR7 (range of acute stress) in the main group and the comparison group did not differ significantly ( $p > 0.05$ ) between themselves (49.7 and 48.0 % respectively). TR8 (range of acute stress) slightly prevailed in the main group — 41.4 %, in the comparison group — 37.4 %.

A comparative analysis of tension ranks showed a predominance in both groups of patients with TR7 and TR8 belonging to a range of acute stress (see Table 1), while the total number of patients with TR7 and TR8 in each of the compared groups did not differ significantly (the main group — 91.1 %, the comparison group — 85.4 %,  $p > 0.05$ ). At the same time, the number of patients in the comparison group with TR5 and TR6 belonging to the spectrum of balanced pathology was significantly higher than in the main group (14.6 and 8.9 %,  $p < 0.05$ ).

Analysis of the distribution of TR depending on the type of production factor showed that in all subgroups of the main group and in the comparison group, there were fewer patients with TR5 and TR6 belonging to the spectrum of balanced pathology. In the subgroup of local vibration and in the com-

**Таблица 1.** Распределение рангов напряженности у больных в остром периоде инсульта в обследованных группах  
**Table 1.** The distribution of tension ranks in patients in the acute period of stroke in the examined groups

Ранг напряженности Tension ranks	Основная группа (1) The main group (1)		Группа сравнения (2) The comparison group (2)		$P_{1-2}$
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
РН5	24	6.4	9	12.0	0.07
РН6	10	2.5	2	2.6	0.99
РН7	189	49.7	37	48.0	0.90
РН8	158	41.4	28	37.4	0.52
Всего... / Total...	381	100.0	76	100.0	1.00

ных с РН7 и РН8, относящимися к кругу острого стресса (см. табл. 1), при этом общее количество больных с РН7 и РН8 в каждой из сравниваемых групп значительно не различалось (основная группа — 91.1 %, группа сравнения — 85.4 %,  $p > 0.05$ ). В то же время количество больных в группе сравнения с РН5 и РН6, относящимися к кругу сбалансированной патологии, было достоверно больше, чем в основной группе (14.6 и 8.9 %,  $p < 0.05$ ).

Анализ распределения РН в зависимости от вида производственного фактора показал, что во всех подгруппах основной группы и в группе сравнения было меньше всего больных с РН5 и РН6, относящимися к кругу сбалансированной патологии, причем в подгруппе локальной вибрации и в группе сравнения преобладали больные, имевшие на момент развития инсульта наибольшие показатели по РН5 (табл. 2). РН6 (круг сбалансированной патологии) не был выявлен у больных, имевших контакт с производственным шумом, ЭМИ, а также с сочетанным воздействием шума и вибрации. Наименьшее количество больных, имевших показатели, соответствующие кругу сбалансированной патологии, регистрировалось в подгруппе ЭМИ и сочетанного воздействия шума и вибрации — 6.4 и 4.6 % соответственно.

Количество больных с РН7 (круг острого стресса) достоверно ( $p < 0.05$ ) превышало аналогичный показатель по РН8 (круг острого стресса) в подгруппе общей вибрации, сочетанного воздействия шума и вибрации, а также в группе сравнения (см. табл. 2).

Для сравнительной оценки качества жизни у больных в остром периоде инсульта, подвергавшихся воздействию вредных профессионально-производственных факторов (основная группа) и без таковых (группа сравнения), проведено анкетирование по опроснику SF-36 (табл. 3).

parison group, patients prevailed who had the highest TR5 values at the time of the development of stroke (Table 2). TR6 (a spectrum of balanced pathology) was not detected in patients who had contact with occupational noise, EMR, as well as with the combined effect of noise and vibration. The smallest number of patients who had indicators corresponding to the spectrum of balanced pathology was registered in the subgroup of EMR and in the subgroup of the combined effect of noise and vibration — 6.4 and 4.6 % respectively.

The number of patients with TR7 (range of acute stress) significantly ( $p < 0.05$ ) exceeded the similar indicator for TR8 (range of acute stress) in the subgroup of general vibration, in the subgroup of combined effects of noise and vibration, as well as in the comparison group (see Table 2).

For a comparative assessment of the quality of life in patients in the acute period of stroke, exposed to harmful occupational factors (main group) and without them (the comparison group), a questionnaire was conducted using SF-36 (Table 3).

At the beginning of the acute period of stroke (on the 3<sup>rd</sup> day of illness), only the indicator of physical functioning in the comparison group slightly exceeded the indicator of the main group. The remaining indicators of the quality of life of the physical component of health did not differ significantly. When comparing the indicators of the physical component of health, the smallest value was revealed on the scale of Role-Physical Functioning, both in the main group and in the comparison group ( $52.2 \pm 3.9$  and  $52.3 \pm 3.5$  points respectively). At the end of the acute period of stroke (on the 21<sup>st</sup> day of the disease), patients in the main group showed an increase in all the physical component of health scales, each of which, on average, did not exceed the

**Таблица 2.** Распределение рангов напряженности у больных в остром периоде инсульта в зависимости от вида производственного фактора (%)

**Table 2.** The distribution of tension ranks in patients in the acute period of stroke, depending on the type of production factor (%)

Ранг напряженности Tension rank	Производственный фактор / Production factor						Группа сравнения Comparison group (n = 76)
	Общая вибрация General vibration (n = 70)	Локальная вибрация Local vibration (n = 72)	Шум Noise (n = 71)	Шум и вибрация Noise and vibration (n = 67)	Токсико-пылевой фактор Toxic dust factor (n = 45)	ЭМИ EMR (n = 56)	
РН5	4.3	11.6	9.5	4.6	3.3	6.4	12.0
РН6	4.3	3.0	—	—	6.4	—	2.6
РН7	55.7	46.4	49.0	51.2	41.9	45.6	48.0
РН8	35.7	39.0	41.5	44.2	48.4	48.0	37.4

**Таблица 3.** Показатели качества жизни в остром периоде инсульта на 3-й и 21-й дни заболевания в основной группе и в группе сравнения по данным опросника SF-36, баллы ( $M \pm m$ )

**Table 3.** Indicators of quality of life in the acute period of a stroke on the 3<sup>rd</sup> and 21<sup>st</sup> days of illness in the main group and in the comparison group according to SF-36, scores ( $M \pm m$ )

Шкала Scale	Основная группа / Main group ( $n = 381$ )		Группа сравнения / Comparison group ( $n = 76$ )		$P_{1-3, 2-4}$
	3-й день / 3 <sup>rd</sup> day (1)	21-й день / 21 <sup>st</sup> day (2)	3-й день / 3 <sup>rd</sup> day (3)	21-й день / 21 <sup>st</sup> day (4)	
<i>Физический компонент здоровья / The physical component of health</i>					
PF	56.4 ± 3.8	60.4 ± 3.4	62.0 ± 3.3	66.0 ± 3.9	>0.05
RP	52.2 ± 3.9	58.2 ± 3.8	52.3 ± 3.5	55.3 ± 3.5	>0.05
BP	58.7 ± 4.9	65.0 ± 4.9	59.3 ± 4.2	66.0 ± 5.2	>0.05
GH	54.4 ± 2.7	59.4 ± 3.1	56.0 ± 3.1	64.0 ± 4.9	>0.05
<i>Психологический компонент здоровья / The psychological component of health</i>					
VT	51.6 ± 3.8	56.0 ± 3.9	54.0 ± 3.2	59.6 ± 2.6	>0.05
SF	50.0 ± 2.7	53.0 ± 2.8	53.3 ± 2.5	56.6 ± 2.3	>0.05
RE	46.7 ± 4.2	49.3 ± 4.5	51.1 ± 3.8	55.5 ± 2.5	>0.05
MH	41.4 ± 3.7	45.6 ± 3.9	44.0 ± 3.6	49.8 ± 3.8	>0.05

Примечание. PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH – психическое здоровье.  
Note. PF – Physical Functioning, RP – Role-Physical Functioning, BP – Bodily Pain, GH – General Health, VT – Vitality, SF – Social Functioning, RE – Role-Emotional Functioning, MH – Mental Health.

В начале острого периода инсульта (на 3-й день заболевания) только показатель физического функционирования в группе сравнения незначительно превышал показатель основной группы. Остальные показатели качества жизни физического компонента здоровья достоверно не различались. При сравнении показателей физического компонента здоровья наименьшее значение установлено по шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, как в основной группе, так и в группе сравнения ( $52.2 \pm 3.9$  и  $52.3 \pm 3.5$  балла соответственно). По окончании острого периода инсульта (на 21-й день заболевания) у больных основной группы отмечено увеличение значений по всем шкалам физического компонента здоровья, каждый из которых в среднем не превышал аналогичный показатель группы сравнения, за исключением ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием: в группе сравнения был ниже, чем в основной ( $55.3 \pm 3.5$  и  $58.2 \pm 3.8$  балла соответственно) (см. табл. 3).

Показатели качества жизни психологического компонента здоровья у больных основной группы на 3-й день развития инсульта были в среднем ниже, чем в группе сравнения, однако различия были недостоверны ( $p > 0.05$ ) (см.

same indicator of the comparison group, with the exception of Role-Physical Functioning: comparisons were lower than in the baseline ( $55.3 \pm 3.5$  and  $58.2 \pm 3.8$  points respectively) (see Table 3).

The indicators of the quality of life of the psychological component of health in patients of the main group on the 3<sup>rd</sup> day of stroke were on average lower than in the comparison group, but the differences were not significant ( $p > 0.05$ ) (see Table 3). On the 21<sup>st</sup> day of the disease, both in the main group and in the comparison group, there was a tendency for each of the indicators of the psychological component of health to increase (see Table 3), but all indicators of the psychological component of health in patients of the main group still had a lower value than in the comparison group ( $p > 0.05$ ).

## CONCLUSION

At the time of the development of a stroke, the tension ranks, and characteristic for the range of acute stress (TR7 and TR8) prevailed both in the main group and in the comparison group. At the same time, in the group without exposure to harmful production factors, the states of the spectrum of balanced pathology (TR5) were more often recorded.

Patients exposed to harmful production factors in the acute period of stroke had lower values of quality of life (physical and psychological components of

табл. 3). На 21-й день заболевания как в основной группе, так и в группе сравнения выявлена тенденция к росту каждого из показателей психологического компонента здоровья (см. табл. 3), однако все показатели психологического компонента здоровья у больных основной группы по-прежнему имели более низкое значение, чем в группе сравнения ( $p > 0.05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как в основной группе, так и в группе сравнения на момент развития инсульта преобладали ранги напряженности, характерные для круга острого стресса (РН7 и РН8). В то же время в группе лиц без воздействия вредных профессиональных факторов вдвое чаще регистрировались состояния круга сбалансированной патологии (РН5).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения // Анн. клин. и эксперимент. неврологии. 2018. Т. 12, № 3. С. 5–12.
2. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Шиган Е.Е. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации // Медицина труда и пром. экология. 2015. № 9. С. 4–10.
3. Суслина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя) // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 11. С. 5–13.
4. Павловская Н.А., Рушкевич О.П. Биомаркеры для ранней диагностики последствий воздействия угольной пыли на организм шахтеров // Медицина труда и пром. экология. 2012. № 9. С. 36–42.
5. Панев Н.И., Захаренков В.В., Коротенко О.Ю., Елифанцева Н.Н. Иммуные и цитокиновые механизмы нарушения функции внешнего дыхания у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких // Медицина труда и пром. экология. 2015. № 9. С. 109–110.
6. Гаркави Л.Х., Квакина Н.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессовые реакции и активационная терапия. М., 2004. 656 с.
7. Копанев В.А., Коваленко Л.Г., Потеряева Е.Л., Песков С.А. Использование метода оценки адаптационных реакций при диагностике общего состояния организма. Новосибирск: Сибмедицдат НГМУ, 2006. 50 с.
8. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass., 1993.
9. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. The

health) on the 3<sup>rd</sup> and 21<sup>st</sup> days of the disease in comparison with patients without such exposure.

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

Показатели качества жизни (физического и психологического компонентов здоровья) у больных в остром периоде инсульта, испытывавших воздействие вредных профессиональных факторов, на 3-й и 21-й дни заболевания имели более низкие значения в сравнении с больными без таких воздействий.

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

## REFERENCES

1. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P. (2018). Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10 years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*, 12, 3, 5–12.
2. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Shigan E.E. (2015). Russian Federation implementation of WHO global efforts plan on workers' health care. *Occupational Health and Industrial Ecology*, 9, 4–10.
3. Suslina Z.A., Piradov M.A., Domashenko M.A. (2014). Stroke: the assessment of the problem (15 years after). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 114, 11, 5–13. In Russ.
4. Pavlovskaya N.A., Roushkevitch O.P. (2012). Biologic markers for early diagnosis of effects caused by exposure to coal dust in miners. *Occupational Health and Industrial Ecology*, 9, 36–42.
5. Panev N.I., Zakharenkov V.V., Korotenko O.Yu., Epifantseva N.N. (2015). Immune and cytokine mechanisms of the disorders of external respiration function in the miners with occupational dust pulmonary pathology. *Occupational Health and Industrial Ecology*, 9, 109–110.
6. Garkavi L.Kh., Kvakina N.B., Kuzmenko T.S. (2004). *Anti-stress Responses and Activation Therapy*. Moscow, 656 p. In Russ.
7. Kopanев V.A., Kovalenko L.G., Poteryaeva E.L., Peskov S.A. (2006). *Using the Method of Evaluation of Adaptive Responses in the Diagnosis of the General Condition of the Body*. Novosibirsk: Sibmedizdat of NSMU, 50 p. In Russ.
8. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. (1993). *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.
9. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. (1994). *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's*

Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1994.

10. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / под ред. Ю.Л. Шевченко. 2-е изд. М., 2007. С. 12–19.
11. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. Эвиденс — клинико-фармакологические исследования. URL: bono-esse.ru/blizzard/ RPP/sf36.pdf.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Яшникова Мария Викторовна** — канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Потеряева Елена Леонидовна** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель отдела медицины труда и промышленной экологии ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**Доронин Борис Матвеевич** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Вишнякова Татьяна Александровна** — аспирант кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Образец цитирования:** Яшникова М.В., Потеряева Е.Л., Доронин Б.М., Вишнякова Т.А. Оценка состояния адаптационных реакций и качества жизни у больных различных профессий в остром периоде инсульта // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 1. С. 59–66.

*Manual.* The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.

10. Novik A.A., Ionova T.I. (2007). *Guide to the Study of the Quality of Life in Medicine.* 2<sup>nd</sup> ed. Moscow, pp. 12–19. In Russ.
11. *Instructions for processing data obtained using the questionnaire SF-36. Evidence — clinical and pharmacological studies.* URL: bono-esse.ru/blizzard/ RPP / sf36.pdf.

### ABOUT THE AUTHORS

**Yashnikova Maria Viktorovna** — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University.

**Poteryaeva Elena Leonidovna** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Head of the Department of Occupational Medicine and Industrial Ecology, Novosibirsk Research Institute of Hygiene.

**Doronin Boris Matveyevich** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University.

**Vishnyakova Tatyana Aleksandrovna** — Post-graduate Student of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University.

**Citation example:** Yashnikova M.V., Poteryaeva E.L., Doronin B.M., Vishnyakova T.A. (2019). The assessment of the state of adaptation responses and quality of life in patients of various professions in the acute period of stroke. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 59–66.

## Экспрессия факторов паракринной регуляции в яичниках крыс при коррекции экспериментальных функциональных кист яичников

Волченко Д.А., Тихоновская О.А., Мустафина Л.Р., Логвинов С.В.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

## Expression of paracrine regulation factors in rat's ovaries when correcting experimental functional ovarian cysts

Volchenok D.A., Tikhonovskaya O.A., Mustafina L.R., Logvinov S.V.

Siberian State Medical University (Tomsk)

### АННОТАЦИЯ

С целью изучения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), костного морфогенетического протеина – 15 (BMP-15) и коннексина – 37 (Cx-37) в яичниках крыс с моделью функциональных кист яичников и при их коррекции был проведен эксперимент на половозрелых белых крысах-самках линии Wistar. Группа I (основная,  $n = 25$ ) – моделирование функциональных кист яичников (введение фолликулостимулирующего гормона) с последующим лечением бевацизумабом. Группа II (сравнения,  $n = 35$ ) – моделирование функциональных кист яичников без последующего лечения. Группа контроля ( $n = 20$ ) – интактные животные. Крысы выводились из эксперимента на 7, 15, 30-е сутки. Проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии VEGF, BMP-15, Cx-37.

Моделирование функциональных кист яичников у белых крыс сопровождалось увеличением удельного объема сосудов в яичниках, усилением экспрессии VEGF в стенке кисты, избыточной стимуляцией фолликулогенеза, сопровождавшейся усилением экспрессии BMP-15 и Cx-37 на ранних сроках эксперимента. Введение ингибитора сосудисто-эндотелиального фактора роста вызывало уменьшение количества и удельного объема кист, снижение экспрессии VEGF и приближение удельного объема сосудов и экспрессии VEGF к значениям контрольной группы на 15-е сутки. К 30-м суткам экспрессия BMP-15 и Cx-37 не отличалась от показателей группы интактного контроля.

Таким образом, введение бевацизумаба ускоряет регресс функциональных кист яичников за счет снижения васкуляризации в стенке кисты, сопровождающейся снижением экспрессии VEGF. Выявленное уменьшение количества растущих фолликулов, усиление процессов атрезии в фолликулах и изменение экспрессии факторов овосоматического взаимодействия (BMP-15, Cx-37) имеют кратковременный характер.

**Ключевые слова:** бевацизумаб, лечение функциональных кист яичников, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, костный морфогенетический протеин – 15 (BMP-15), коннексин – 37 (Cx-37).

### ABSTRACT

To study the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), bone morphogenetic protein – 15 (BMP-15) and connexin 37 (Cx-37) in the rat's ovaries with the model of functional ovarian cysts and with their correction, an experiment was conducted on mature white rats of Wistar line. Group I (main,  $n = 25$ ) – modelling of functional ovarian cysts (introduction of follicle-stimulating hormone) followed by treatment with bevacizumab. Group II (comparison,  $n = 35$ ) – modelling of functional ovarian cysts without further treatment. The control group ( $n = 20$ ) is intact animals. Rats were removed from the experiment on the 7<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> day. An immunohistochemical study of the expression of VEGF, BMP-15, Cx-37 has been conducted.

Modelling of functional ovarian cysts in white rats was accompanied by an increase in the specific volume of blood vessels in the ovaries, increased expression of VEGF in the cyst wall, excessive stimulation of folliculogenesis, accompanied by increased expression of BMP-15 and Cx-37 at the early stages of the experiment. Introduction of an inhibitor of vascular endothelial growth factor caused a decrease in the number and specific volume of cysts, a decrease in VEGF expression and the approximation of specific vascular volume and VEGF expression to the values of the control group on the 15<sup>th</sup> day. By day 30, expression of BMP-5 and Cx-37 did not differ from that of the intact control group.

Поступила 13.12.2018  
Принята 25.12.2018

\* Автор, ответственный за переписку  
Волченко Дарья Александровна: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
E-mail: daria.trus.2017@gmail.com

Received 13.12.2018  
Accepted 25.12.2018

\*Corresponding author  
Volchenok Daria Aleksandrovna: Siberian State Medical University, 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia.  
E-mail: daria.trus.2017@gmail.com

Thus, the introduction of bevacizumab accelerates the regression of functional ovarian cysts by reducing vascularization in the cyst wall, accompanied by a decrease in the expression of VEGF. The revealed decrease in the number of growing follicles, the enhancement of atresia processes in the follicles and the change in the expression of factors of oocyte-somatic interaction (BMP-15, Cx-37) are of short duration.

**Keywords:** bevacizumab, treatment of functional ovarian cysts, vascular endothelial growth factor, bone morphogenetic protein – 15 (BMP-15), connexin 37 (Cx-37).

## ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых методов лечения функциональных кист яичников в настоящее время является весьма актуальным [1, 2]. Существующие методы лечения, как медикаментозные, так и хирургические, часто оказываются неэффективными, сопровождаются высоким риском рецидивирования. Оперативные вмешательства на яичниках даже с соблюдением принципа функциональной хирургии являются фактором, снижающим овариальный резерв и фертильность [1–3].

Исследования последних лет продемонстрировали, что локальные внутрифолликулярные регуляторные механизмы играют ключевую роль в физиологическом течении фолликулогенеза, так как опосредуют и модулируют действие центральных и многих других механизмов регуляции [4–7]. Изучение факторов паракринной регуляции взаимодействий между ооцитом и окружающими его клетками гранулезы позволит исследовать не только патогенез функциональных кист яичников, но и механизмы формирования сопутствующей овариальной недостаточности. Основными и наиболее изученными факторами взаимодействия в системе ово-соматического гистона являются костный морфогенетический протеин – 15 (BMP-15) [8–10] и коннексин – 37 (Cx-37) [11].

В последние годы активно изучается роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в патогенезе функциональных кист. Доказано, что VEGF формирует стабильный кровоток в сосудах яичника, повышает проницаемость стенки микрососудов антрального фолликула, что приводит к аккумуляции фолликулярной жидкости, ингибирует апоптоз [12–15]. Экспериментально выявлено, что введение ингибитора VEGF в начале фолликулярной фазы подавляет васкуляризацию текальных клеток и рост фолликулов [12, 13].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, костного морфогенетического протеина – 15 и коннексина – 37 в яичниках крыс с моделью функциональных кист яичников при их коррекции.

## INTRODUCTION

The search for new methods of treating functional ovarian cysts is currently highly relevant [1, 2]. Existing treatment methods, both medical and surgical, are often ineffective, accompanied by a high risk of recurrence. Surgical treatment, even with the principle of functional surgery, is a factor that reduces the ovarian reserve and fertility [1–3].

Recent studies have demonstrated that local intrafollicular regulatory mechanisms play a key role in the physiological course of folliculogenesis, as they mediate and modulate the action of central and many other regulatory mechanisms [4–7]. The study of the factors of paracrine regulation of interactions between the oocyte and the granulosa surrounding it will allow investigating not only the pathogenesis of functional ovarian cysts but also the mechanisms of the formation of concomitant ovarian failure. Bone morphogenetic protein – 15 (BMP-15) [8–10] and connexin 37 (Cx-37) [11] are the main and most studied interaction factors in the oocyte-somatic histion system.

In recent years, the role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of functional cysts has been actively studied. It has been proven that VEGF forms a stable blood flow in the vessels of the ovary, increases the permeability of the wall of the microvessels of the antral follicle, which leads to the accumulation of follicular fluid, inhibits apoptosis [12–15]. It was experimentally found that the introduction of a VEGF inhibitor at the beginning of the follicular phase suppresses the vascularization of the theca cells and the growth of the follicles [12, 13].

## AIM OF THE RESEARCH

To study the expression of vascular endothelial growth factor, those of bone morphogenetic protein – 15 and connexin 37 in rat's ovaries with a model of functional ovarian cysts and in their correction.

## MATERIALS AND METHODS

Experimental animals were mature female Wistar rats weighting 180–220 g. Group I (main,

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные — половозрелые самки крыс линии Wistar массой 180–220 г. Группа I (основная,  $n = 25$ ) — животные с моделью функциональных кист яичников и введением бевацизумаба; группа II (сравнения,  $n = 35$ ) — животные с моделью функциональных кист яичников без последующего лечения; группа III (контроль,  $n = 20$ ) — интактные животные. Для формирования экспериментальных функциональных кист яичников экспериментальным животным вводился рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (рФСГ) в дозе 1.5 МЕ (производитель — «Индустрия Фармасыютика Сероно С.п.А.», Италия) в течение 7 дней в первой половине дня внутримышечно в ягодичную область. Аналогичным образом вводили 6 мг бевацизумаба — ингибитор VEGF (производитель — «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) дважды на 8-е и 22-е сутки эксперимента. Бевацизумаб — гуманизированные рекомбинантные гиперхимерные моноклональные антитела, которые селективно связываются с биологически активным VEGF и нейтрализуют его, ингибируя связывание фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами 1-го и 2-го типа (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток.

Эксперимент проведен в соответствии с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETS № 123)» (Страсбург, Франция, 1986), принципами Хельсинкской декларации (9-й пересмотр, Форталеза, Бразилия, 2013). Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск (протокол № 4356 от 30.11.2015).

Яичники экспериментальных животных фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Иммуногистохимическая методика исследования экспрессии BMP-15, Cx-37, VEGF включала в себя использование стрептавидин-биотиновой системы детекции Abcam®PLC (Великобритания) Rabbit Specific HRP/DAB (ABC) Detection IHC kit для высокотемпературной демаскировки антигена. Результат определяли по коричневому окрашиванию цитоплазмы и мембраны. Полуколичественную оценку проводили по формуле H-score согласно R.A. McClelland et al. (1991): (1 × процент слабо позитивных клеток) + (2 × процент умеренно позитивных клеток) + (3 × процент сильно позитивных клеток).

Для статистической обработки и анализа результатов использовали программу IBM SPSS

( $n = 25$ ) consisted of animals with a model of functional ovarian cysts and introduction of bevacizumab; group II (comparison group,  $n = 35$ ) included animals with a model of functional ovarian cysts without further treatment; group III (control group,  $n = 20$ ) included intact animals. For the formation of experimental functional ovarian cysts, experimental animals were injected with recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) at a dose of 1.5 IU (manufactured by Industry Pharmaceutical Serono S.P.A., Italy) for 7 days in the first half of the day intramuscularly into the buttock region. Similarly, 6 mg of bevacizumab were injected as a VEGF inhibitor (manufacturer: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland) twice on the 8<sup>th</sup> and 22<sup>nd</sup> day of the experiment. Bevacizumab is humanized recombinant hyperchimeric monoclonal antibodies that selectively bind to biologically active VEGF and neutralize it by inhibiting the binding of vascular endothelial growth factor to its type 1 and 2 receptors (Flt-1, KDR) on the surface of endothelial cells.

The experiment was conducted in accordance with the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123)” (Strasbourg, France, 1986), principles of the Helsinki Declaration (9<sup>th</sup> revision, Fortaleza, Brazil, 2013). The study was approved by the Ethical Committee of the Siberian State Medical University, Tomsk (Protocol No. 4356 of 11/30/2015).

Ovaries of experimental animals were fixed in 10% neutral formalin, embedded in paraffin. An immunohistochemical method for studying the expression of BMP-15, Cx-37, VEGF involved the use of the Abcam®PLC (the UK) Streptavidin-Biotin Detection System Rabbit Specific HRP / DAB (ABC) Detection IHC kit for high-temperature unmasking of antigen. The result was determined by brown staining of the cytoplasm and membrane. A semi-quantitative assessment was performed using the H-score formula according to R.A. McClelland et al. (1991): (1 × percentage of weakly positive cells) + (2 × percentage of moderately positive cells) + (3 × percentage of highly positive cells).

For statistical processing and analysis of the results, IBM SPSS Statistics v.23.0.5 was used. Data distribution forms were checked, an exploratory analysis was used (Shapiro – Wilk criterion), Mann – Whitney *U*-test was used to study the compared groups (critical significance level  $p = 0.05$ ).

Statistics v.23.0.5. Проводили проверки формы распределения данных, использовали разведочный анализ (критерий Шапиро — Уилка), для исследования сравниваемых групп применяли *U*-критерий Манна — Уитни (критический уровень значимости  $p = 0.05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С применением методики иммуногистохимического анализа в яичниках дифференцированы маркеры взаимодействия ооцита и клеток гранулёзы (BMP-15, Cx-37), а также фактор ангиогенеза VEGF. Экспрессия изучаемых факторов при моделировании ФКЯ была типичной, однако применение полуколичественной методики H-score позволило оценить степень экспрессии и её изменения у животных сравниваемых групп.

Экспрессия BMP-15 была выявлена в виде цитоплазматического окрашивания овоцитов и клеток кумулюса, эндокриноцитов теки, стромы коры яичника, лютеоцитов желтого тела и клеток поверхностного эпителия. В овоцитах примордиальных и первичных фолликулов (ПФ и ПРФ), а также в овоцитах растущих фолликулов с начальными признаками атрезии, в которых половая клетка была сохранна, интенсивность экспрессии была наиболее выраженной, в овоцитах вторичных и третичных фолликулов (ВРФ и ТРФ) — наименее выраженной. Фолликулярный эпителий окрашивался менее интенсивно, экспрессия усиливалась соответственно стадии развития фолликулов. На 7-е сутки введения ФСТ увеличивалась интенсивность иммуноокраски овоцитов всех типов фолликулов (рис. 1, А, В). Интенсивность окраски эпителиоцитов яйценосного бугорка и париетальных эпителиоцитов гранулёзы в экспериментальной группе незначительно повышалась только в ранние сроки опыта (7-е сутки) в ПФ и фолликулах, только вступивших в рост; в ВРФ и ТРФ изменений не обнаруживалось. К 15-м суткам опыта экспрессия BMP-15 снижалась во всех типах фолликулов, а к 30-м соответствовала таковой в группе контроля.

В основной группе на 15-е сутки эксперимента экспрессия BMP-15 в овоцитах всех типов растущих фолликулов снижалась, не демонстрируя отличий от группы контроля. К 30-м суткам усиление экспрессии сохранялось только в ПФ и ПРФ, в то время как значения ВРФ и ТРФ соответствовали таковым в группе контроля (табл. 1).

Экспрессия Cx-37 была выявлена в овоцитах, *zona pellucida*, висцеральных фолликулоцитах, клетках кумулюса, отдельных лютеоцитах и эндо-

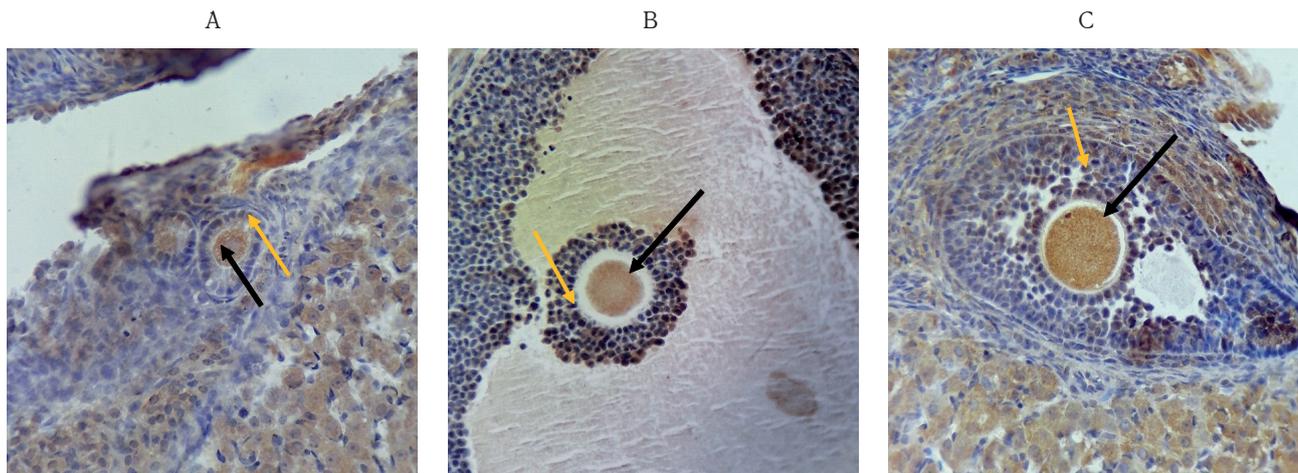
## RESULTS AND DISCUSSION

Using the method of immunohistochemical analysis in the ovaries, markers of interaction between the oocyte and granulosa cells (BMP-15, Cx-37), as well as the VEGF angiogenesis factor, were differentiated. When modeling ovarian follicular cyst (OFC), the expression of the studied factors was typical but the use of the semi-quantitative H-score technique allowed us to estimate the degree of expression and its changes in animals of the compared groups.

BMP-15 expression was detected in the form of cytoplasmic staining of oocytes and cumulus cells, endocrine cells of the theca, the stroma of ovarian cortex, corpus luteum cells, and epithelial cells. In oocytes of primordial and primary follicles (PF and PmF), as well as in oocytes of growing follicles with initial signs of atresia, in which the germ cell was preserved, expression was most pronounced, in oocytes of secondary and tertiary follicles (SF and TF) — less pronounced. The follicular epithelium was stained less intensively; the expression was enhanced according to the stage of follicular development. On the 7<sup>th</sup> day of FSH introduction, the immunostaining of oocytes of all types of follicles increased (Fig. 1, A, B). The colour intensity of epithelial cells of the cumulus oophorus and parietal epithelial cells of the granulosa in the experimental group increased slightly only in the early stages of the experiment (7<sup>th</sup> day) in the PF and follicles that just began to grow; no changes were observed in the SF and TF. By the 15<sup>th</sup> day, BMP-15 expression was reduced in all types of follicles, and by the 30<sup>th</sup> day, it was the same in the control group.

In the main group, on the 15<sup>th</sup> day of the experiment, BMP-15 expression in oocytes of all types of growing follicles decreased, not showing differences from the control group. By the 30<sup>th</sup> day, expression enhancement was maintained only in PF and PmF, while the values of SF and TF corresponded to those in the control group (Table 1).

Cx-37 expression was detected in oocytes, *zona pellucida*, visceral follicular cells, cumulus cells, certain luteal cells, and vascular endothelial cells. Oocytes were stained more intensively than follicular epithelium cells. Weak and moderate immunopositive staining was observed on the surface of oocytes (membrane) of PF the border with granulosa cells. The immunopositive reaction increased in a wavelike manner according to the growth and development stage of the follicles, reaching a maximum at the end of the pre-antral stage (Fig. 1, C); similar dy-



**Рис. 1.** Экспрессия BMP-15 и Cx-37 на 7-е сутки эксперимента. Черная стрелка указывает на овоцит, желтая — на фолликулоцит. Окраска DAB, докраска гематоксилином. Увеличение 400:

А — экспрессия BMP-15 в первичном фолликуле на 7-е сутки моделирования ФКЯ; В — экспрессия BMP-15 в третичном фолликуле на 7-е сутки моделирования ФКЯ; С — экспрессия Cx-37 во вторичном фолликуле на 7-е сутки моделирования ФКЯ

**Fig. 1.** Expression of BMP-15 and Cx-37 on the 7<sup>th</sup> day of the experiment. The black arrow indicates oocyte, the yellow one indicates follicular cell. DAB colouring, additional colouring by hematoxylin. Magnification 400:

А — BMP-15 expression in the PF on the 7<sup>th</sup> day of the OFC simulation; В — BMP-15 expression in the TF on the 7<sup>th</sup> day of the OFC simulation; С — Cx-37 expression in the SF on the 7<sup>th</sup> day of the OFC simulation

телиоцитах сосудов яичников крыс. Ооциты окрашивались более интенсивно, чем клетки фолликулярного эпителия. Слабое и умеренное иммунопозитивное окрашивание наблюдалось на поверхности ооцитов (мембранное) ПФ и границе с клетками гранулёзы. Иммунопозитивная реакция волнообразно нарастала соответственно стадии роста и развития фолликулов, достигала максимума в конце преантральной стадии (рис. 1, С); аналогичная динамика иммунной окраски отмечалась в фолликулярном эпителии. Фолликулы антральной и преовуляторной стадии (ВРФ и ТРФ) окрашивались диффузно, что связано с неравномерной иммулокализацией маркера в фолликулоцитах, слабой окраской ооцитов. При наличии признаков атрезии слабое и умеренное иммунное окрашивание определялось в клетках гранулёзы. Экспрессия Cx-37 оказывалась выраженной в АФ с гипертрофией теки, на начальных этапах атрезии в ооцитах при его сохранности.

При моделировании ФКЯ с помощью введения ФСГ отмечалась волнообразная динамика окрашивания ооцитов, аналогичная группе контроля, более выраженная в ооцитах ВРФ и ТРФ на 7-е сутки эксперимента. Фолликулярный эпителий ПРФ окрашивался слабее контроля. С 15-х до 30-х суток опыта экспрессия белка целевого взаимодействия в ооцитах не отличалась от таковой в группе контроля, однако снижение иммунной окраски в фолликулоцитах отмечалось до 30-х суток эксперимента.

ynamics of immune staining was observed in the follicular epithelium. The follicles of the antral and preovulatory stages (SF and TF) were stained diffusely, which is due to the uneven immunolocalization of the marker in the follicular cells and weak oocyte staining. In the presence of signs of atresia, weak and moderate immune staining was determined in granulosa cells. The expression of Cx-37 was expressed in atretic follicles with theca hypertrophy, at the initial stages of atresia in oocytes with its safety.

When simulating OFC with the introduction of FSH, wavy dynamics of oocyte staining was observed, similar to the control group, more pronounced in the oocytes of the SF and TF on the 7<sup>th</sup> day of the experiment. The follicular epithelium of the PmF was stained weaker than in the control group. From the 15<sup>th</sup> to the 30<sup>th</sup> day of the experiment, the expression of the gap junction protein in the oocytes did not differ from that in the control group but the decrease in the immune staining in the follicular cells had been observed until the 30<sup>th</sup> day of the experiment.

In the ovaries of animals of the main group, the expression of the marker did not differ from that in the control group. By the 15<sup>th</sup> day of the experiment, the intensity of immunostaining in oocytes had increased, demonstrating significant differences from the comparison group. Increased marker expression was observed in follicular cells, the effect was also observed on the 30<sup>th</sup> day of the experiment.

**Таблица 1.** Экспрессия VEGF, BMP-15, Cx-37, Me ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )  
**Table 1.** Expression of VEGF, BMP-15, Cx-37, Me ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )

Клетки, группа / Cells, group		7-е сутки / 7 <sup>th</sup> day	15-е сутки / 15 <sup>th</sup> day	30-е сутки / 30 <sup>th</sup> day
<i>VEGF</i>				
Эндотелиоциты Endothelial	Основная Main group	—	88.20 (69.40–94.70)*	73.30 (50.70–116.20)*
	Сравнения Comparison	149.17 (129.67–157.18)*	138.72 (116.73–140.90)*	116.88 (68.04–124.80)
	Контроль Control	62.34 (0–92.11)	79.12 (15.70–134.90)	92.31 (83.40–125.98)
Фолликулоциты Follicular	Основная Main group	—	94.30 (67.92–121.80)*	124.10 (116.34–182.20)*
	Сравнения Comparison	154.70 (144.82–178.22)*	137.80 (86.60–152.30)	117.22 (100.60–125.38)
	Контроль Control	84.90 (115.25–148.30)	111.50 (48.25–137.70)	113.80 (93.25–118.90)
<i>BMP-15</i>				
Ооцит Oocyte	Основная Main group	—	150.40 (120.40–180.00)	160.00 (50.00–220.00)
	Сравнения Comparison	230.00 (136.00–250.70)*	190.00 (170.00–220.50)*	175.00 (690.00–210.30)
	Контроль Control	120.60 (0–132.11)	160.82 (20.00–180.30)	150.40 (110.00–175.00)
Фолликулоциты Follicular	Основная Main group	—	150.40 (120.00–180.00)*	146.00 (112.00–185.50)*
	Сравнения Comparison	162.00 (130.00–192.00)*	200.00 (160.00–252.30)	75.60 (28.00–138.00)
	Контроль Control	110.00 (46.00–156.00)*	160.00 (122.50–233.00)	100.00 (34.80–142.10)
<i>Cx-37</i>				
Ооцит Oocyte	Основная Main group	—	250.00 (200.00–274.00)	190.00 (15.00–230.00)
	Сравнения Comparison	250.00 (29.67–57.18)*	270.00 (16.73–40.90)*	200.00 (8.04–24.80)
	Контроль Control	210.00 (0–32.11)	225.00 (5.70–34.90)	225.00 (3.40–25.98)
Фолликулоциты Follicular	Основная Main group	—	130.00 (54.00–157.80)	120.00 (36.80–175.00)
	Сравнения Comparison	100.00 (44.82–78.22)*	100.00 (26.60–52.30)	90.00 (2.60–25.38)
	Контроль Control	110.00 (15.25–48.30)	120.00 (12.25–37.70)	140.00 (3.25–18.90)

Примечания: Me — медиана;  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  — 25-й и 75-й процентиля соответственно; \*значимые отличия от группы контроля, выявленные с помощью теста Манна — Уитни ( $p < 0.05$ ); \*значимые отличия от группы сравнения, выявленные с помощью теста Манна — Уитни ( $p < 0.05$ ).

Notes: Me is the median;  $Q_{25}$  and  $Q_{75}$  are the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles respectively; \*significant differences from the control group identified using the Mann — Whitney test ( $p < 0.05$ ); \* significant differences from the comparison group identified using the Mann — Whitney test ( $p < 0.05$ ).

В яичниках животных основной группы экспрессия маркера не отличалась от таковой в контрольной группе. К 15-м суткам эксперимента интенсивность иммуноокраски в ооцитах усилива-

VEGF expression was manifested as brown membrane and cytoplasm staining of follicular cells and endothelial cells. A high frequency of positive VEGF expression in endocrine cells of functional cysts of the

лась, демонстрируя значимые отличия от группы сравнения. В фолликулоцитах наблюдалось усиление экспрессии маркера, эффект прослеживался также на 30-е сутки эксперимента.

Экспрессия VEGF проявлялась в виде коричневого окрашивания мембраны и цитоплазмы фолликулоцитов и клеток эндотелия. Выявлена высокая частота положительной экспрессии VEGF в эндокриноцитах функциональных кист яичника. Иммунопозитивное окрашивание слабой и умеренной интенсивности наблюдалось на поверхности ооцитов (мембранное) и лютеоцитах желтого тела. На 7-е сутки моделирования ФКЯ экспрессия фактора была максимально выраженной в фолликулоцитах растущих фолликулов, с 15-х суток экспрессия VEGF не отличалась от контроля (см. табл. 1). Экспрессия маркера в эндотелиоцитах на 30-е сутки не отличалась от группы контроля.

При введении ФСГ формируются множественные фолликулярные кисты, стенка которых на раннем этапе развития состоит из 5–10 слоев гранулезных клеток, и кисты желтых тел, стенка которых представлена лютеоцитами. В дальнейшем прогрессируют явления дегенерации, стенка кисты истончается и формируется ретенционное образование, заполненное прозрачным секретом, а внутренняя выстилка капсулы представлена одним слоем плоских клеток и соединительной тканью.

Введение бевацизумаба животным с экспериментальными функциональными кистами вызывало уменьшение количества и удельного объема кист. Уже на 15-е сутки эксперимента при аутопсии обнаруживались уменьшение размеров яичников, исчезновение характерной бугристости, белесоватый оттенок поверхности. Иногда отмечалось локальное истончение белочной оболочки. Количество и удельный объем кист в яичниках крыс основной группы во все сроки эксперимента было меньше, чем в группе сравнения. На 60-е сутки эксперимента кистозные полости в яичниках не обнаруживались. Количество и удельный объем растущих и атретических фолликулов, а также желтых тел не отличались от группы сравнения на аналогичные сутки эксперимента, а к 60-м суткам были сопоставимы с интактными животными. Введение бевацизумаба вызывало снижение васкуляризации теки фолликулов и желтых тел и приближение удельного объема сосудов к значениям контрольной группы на 15-е сутки.

Исследование впервые установило изменение факторов паракринной регуляции овосоматического взаимодействия и ангиогенеза

ovary was detected. Immunopositive staining of weak and moderate intensity was observed on the surface of oocytes (membrane) and corpus luteum cells. On the 7<sup>th</sup> day of the OFC modelling, expression of the factor was most pronounced in the follicular cells of the growing follicles; from the 15<sup>th</sup> day, VEGF expression did not differ from that of the control group (see Table 1). Expression of the marker in endothelial cells on the 30<sup>th</sup> day did not differ from that in the control group.

With the introduction of FSH, multiple follicular cysts form, the wall of which at an early stage of development consists of 5–10 layers of granular cells, and cysts of the corpus luteum, the wall of which is represented by luteal cells. Subsequently, degeneration progresses, the cyst wall becomes thinner and a retention formation is formed, filled with a transparent secret, and the inner lining of the capsule is represented by one layer of flat cells and connective tissue.

Introduction of bevacizumab to animals with experimental functional cysts caused a decrease in the number and specific volume of cysts. Already on the 15<sup>th</sup> day of the experiment, at autopsy, a decrease in the size of the ovaries, the disappearance of the characteristic tuberosity, a whitish hue of the surface were found. Sometimes local thinning of the albumin was noted. The number and specific volume of cysts in the rats' ovaries of the main group during all periods of the experiment were less than in the comparison group. On the 60<sup>th</sup> day of the experiment, cystic cavities in the ovaries were not detected. The number and specific volume of growing and atretic follicles, as well as yellow bodies, did not differ from those in the comparison group on the same experimental day, and by the 60<sup>th</sup> day were comparable with intact animals. The introduction of bevacizumab caused a decrease in the vascularization of the theca of the follicles and yellow bodies and the approach of the specific volume of the vessels to the values of the control group on the 15<sup>th</sup> day.

The study for the first time established a change in the factors of paracrine regulation of oocyte-somatic interaction and angiogenesis during the formation of experimental functional ovarian cysts. When simulating OFC on the 7<sup>th</sup> day of rFSH introduction, an increase in BMP-15 expression in oocytes was detected in all types of growing follicles and Cx-37 in antral follicles was revealed. By the 15<sup>th</sup> day of the experiment, the expression of BMP-15 has been most pronounced in the oocytes of growing follicles, appears in primordial follicles, decreases in follicles with signs of atresia, in which the sex

при формировании экспериментальных функциональных кист яичников. При моделировании ФКЯ на 7-е сутки введения рФСГ выявлено повышение экспрессии BMP-15 в ооцитах во всех типах растущих фолликулов и Cx-37 в антральных фолликулах. К 15-м суткам опыта экспрессия BMP-15 наиболее выражена в ооцитах растущих фолликулов, появляется в примордиальных фолликулах, снижается в фолликулах с признаками атрезии, в которых половая клетка была сохранна. В фолликулоцитах первичных фолликулов наблюдаются снижение Cx-37, усиление экспрессии BMP-15. Фолликулярные эпителиоциты практически всех типов фолликулов демонстрируют снижение иммунной окраски BMP-15. На 30-е сутки эксперимента высокая экспрессия BMP-15 сохраняется в ооцитах первичных фолликулов.

BMP-15 играет важную роль в фолликулогенезе, в росте и дифференцировке клеток гранулезы, а также в формировании клеток теки с гонадотропин-независимой стадии фолликулогенеза [8]. Подтверждением является максимальная экспрессия данного фактора в преантральных фолликулах в проведенном исследовании, что согласуется с данными литературы [8]. BMP-15 синтезируется овоцитом. Генеральная концепция последних лет заключается в том, что в регуляции преантральных стадий фолликулогенеза, включая многослойные фолликулы, главную роль играет сам овоцит. Овоцит человека экспрессирует большие количества регуляторных белков GDF-9 и BMP-15, которые способны стимулировать рост многослойных фолликулов *in vitro* и осуществлять защиту клеток фолликула от апоптоза. Считается, что указанные вещества, синтезируемые овоцитом, стимулируют митозы фолликулярных эпителиоцитов и пространственное оформление слоев фолликулярного эпителия в первичных многослойных фолликулах, при этом существует определенная динамика их синтеза в течение половых циклов. Выявленное в проведенном исследовании повышение экспрессии фактора в ооцитах растущих фолликулов после введения рФСГ в ранние сроки может носить компенсаторный характер. Усиление экспрессии BMP-15 предотвращает апоптоз клеток гранулезы, что проявляется активацией фолликулярного роста, увеличением растущих фолликулов.

Важным событием в развитии первичных фолликулов, способствующим активации пролиферации и гипертрофии эпителиальных клеток, является начало экспрессии белков группы коннексинов и образование межклеточных щелевых контактов (GJ) между овоцитом и клетками фол-

cell was preserved. In the follicular cells of the primary follicles, the study revealed a decrease in Cx-37 and an increase in the expression of BMP-15. Follicular epithelial cells of almost all types of follicles show a decrease in BMP-15 immune staining. On the 30<sup>th</sup> day of the experiment, the high expression of BMP-15 is retained in the oocytes of the primary follicles.

BMP-15 plays an important role in folliculogenesis, in the growth and differentiation of granulosa cells, as well as in the formation of theca cells from the gonadotropin-independent stage of folliculogenesis [8]. This fact is confirmed by the maximum expression of this factor in the preantral follicles in our study, which is consistent with the other research data [8]. BMP-15 is synthesized by the oocyte. The general concept of recent years is that the regulation of the preantral stages of folliculogenesis, including multi-layered follicles, is played by the oocyte itself. Human oocyte expresses large amounts of GDF-9 and BMP-15 regulatory proteins, which are able to stimulate the growth of multilayer follicles *in vitro* and protect follicle cells from apoptosis. It is believed that these substances synthesized by the oocyte stimulate the mitoses of follicular epithelial cells and the spatial design of the layers of the follicular epithelium in the primary multilayer follicles, while there is a definite dynamics of their synthesis during sexual cycles. The increase in the expression of the factor in the oocytes of growing follicles after introduction of rFSH at the early stages can be compensatory. Enhancing BMP-15 expression prevents apoptosis of granulosa cells, which is manifested by the activation of follicular growth and by an increase in growing follicles.

An important event in the development of primary follicles, promoting the activation of proliferation and hypertrophy of epithelial cells, is the onset of the expression of connexin group proteins and the formation of intercellular gap junctions (GJ) between the oocyte and follicular epithelium cells [11]. Due to these GJ, diffusion of ions, metabolites and potential signalling units (cAMP, Ca<sup>2+</sup>) into the oocyte and back to the follicular epithelium cells takes place. The synthesis of Cx-37, from which GJ are formed, the oocyte and the adjacent cells, starts immediately after selection of the primordial follicle for entry into growth.

It is also believed that protein substrates of the Cx-37 group are used by the oocyte for trophism, and subsequently, together with other regulatory

ликулярного эпителия [11]. Благодаря этим контактам осуществляется диффузия ионов, метаболитов и потенциальных сигнальных единиц (цАМФ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) в овоцит и обратно — к клеткам фолликулярного эпителия. Синтез Cx-37, из которого формируются GJ, овоцит и прилегающие к нему клетки начинают сразу после отбора примордиального фолликула для вступления в рост.

Полагают также, что белковые субстраты группы Cx-37 используются овоцитом для трофики, а в последующем совместно с другими регуляторными сигналами реиницируют мейоз. Как и в примордиальных фолликулах, овоциты первичных фолликулов пребывают в состоянии блока мейоза, несмотря на то, что рост половых клеток существенно активизируется.

В ходе формирования фолликулярной полости (кавитации) в клетках фолликулярного эпителия облигатно экспрессируется kit-лиганд, а в овоците — Cx-37. Если в регионе фолликула данные белки отсутствуют, полостной фолликул не развивается и возникают ановуляторные формы бесплодия.

В проведенном исследовании было выявлено усиление экспрессии Cx-37 в овоцитах полостных фолликулов на 7-е сутки, что является необходимым условием для нормального течения поздних стадий фолликулогенеза и характерно для доминантного фолликула до овуляции. Экспрессия протеина в фолликулярном эпителии первичных фолликулов снижается, однако не приводит к нарушению возобновления мейоза в овоците растущего фолликула [11].

На 15-е сутки эксперимента экспрессия BMP-15 в овоцитах всех типов растущих фолликулов наиболее выражена по сравнению с группой контроля и 7-ми сутками. Следует отметить появление значимо более высокой экспрессии BMP-15 в овоцитах уже со стадии примордиальных фолликулов, что согласуется со вступлением избыточного количества фолликулов в рост. Взаимодействие между овоцитами и фолликулярными эпителиоцитами антральных и преовуляторных фолликулов через щелевые контакты соответствует таковому в группе контроля.

На 30-е сутки опыта сохраняется высокая экспрессия BMP-15 в первичных фолликулах, что соотносится с завершением цикла фолликулогенеза. По данным литературы BMP-15 и Cx-37 являются протекторами клеток гранулёзы не только от апоптоза, но и от преждевременной лютеинизации [9, 10]. В проведенном исследовании экспрессия BMP-15 и Cx-37 в овоцитах вторичных и третичных фолликулов значимо не отличается от тако-

signals, meiosis is re-initiated. As in primordial follicles, the oocytes of the primary follicles are in a state of meiosis, despite significantly activated growth of germ cells.

During the formation of the follicular cavity (cavitation) in the cells of the follicular epithelium, the kit ligand is expressed, and Cx-37 is expressed in the oocyte. If these proteins are absent in the follicular region, the cavitory follicle does not develop and an ovulatory infertility forms arises.

The study revealed an increase in Cx-37 expression in cavitory follicles oocytes on the 7<sup>th</sup> day, which is a necessary condition for the normal course of the late stages of folliculogenesis and is characteristic of the dominant follicle before ovulation. Protein expression in the follicular epithelium of the primary follicles decreases but does not prevent the resumption of meiosis in the oocyte of the growing follicle [11].

On the 15<sup>th</sup> day of the experiment, the expression of BMP-15 in oocytes of all types of growing follicles is most pronounced compared to the control group and 7<sup>th</sup> day. A significantly higher expression of BMP-15 in oocytes from the stage of primordial follicles should be noted, which is consistent with the growth of excess follicles. The interaction between oocytes and follicular epithelial cells of antral and preovulatory follicles through gap junctions corresponds to that in the control group.

On the 30<sup>th</sup> day of the experiment, the high expression of BMP-15 was preserved in the primary follicles, which correlated with the completion of the folliculogenesis cycle. According to the studies, BMP-15 and Cx-37 protect granulosa cells not only from apoptosis but also from premature luteinization [9, 10]. In the study, the expression of BMP-15 and Cx-37 in the oocytes of the secondary and tertiary follicles is not significantly different from that in the control group but decreases compared to previous points of experience.

VEGF protein is one of the main stimulators of angiogenesis. It plays an important role in the physiology of normal ovaries and contributes significantly to the growth and development of functional ovarian cysts, mainly due to the induction of angiogenesis and increased vascular permeability [13]. The results obtained are consistent with published immunohistochemical studies that showed increased expression of VEGF in the wall of functional ovarian cysts [15]. Increased angiogenesis (increased expression of VEGF) in the early stages of modelling functional cysts is associated with in-

вой в группе контроля, но снижается по сравнению с предыдущими точками опыта.

Белок VEGF — один из основных стимуляторов ангиогенеза — играет важную роль в физиологии нормальных яичников и вносит значительный вклад в рост и развитие функциональных кист яичников, в основном за счет индукции ангиогенеза и повышения проницаемости сосудов [13]. Полученные результаты согласуются с опубликованными иммуногистохимическими исследованиями, показавшими повышенную экспрессию VEGF в стенке функциональных кист яичников [15]. Усиление процессов ангиогенеза (повышение экспрессии VEGF) в ранние сроки моделирования функциональных кист связано с усилением пролиферации фолликулоцитов, что является одним из звеньев патогенеза ФКЯ и ответом на стимуляцию фолликулярного эпителия ФСГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение бевацизумаба ускоряет регресс функциональных кист яичников за счет снижения васкуляризации в стенке кисты, сопровождающегося уменьшением экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в стенке кисты. Выявленное снижение количества растущих фолликулов, усиление процессов атрезии в фол-

creased proliferation of follicular cells, which is one of the links to the pathogenesis of OFC and the response to stimulation of the follicular epithelium by FSH.

## CONCLUSION

Introduction of bevacizumab accelerates the regression of functional ovarian cysts by reducing vascularization in the cyst wall, accompanied by a decrease in the expression of vascular endothelial growth factor in the cyst wall. The revealed decrease in the number of growing follicles, the enhancement of atresia processes in the follicles, and the change in the expression of the oocyte-somatic interaction factors (BMP-15, Cx-37) are of short duration.

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

ликулах и изменение экспрессии факторов овосоматического взаимодействия (BMP-15, Cx-37) имеют кратковременный характер.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сорокина И.В., Марковский В.Д., Борзенкова и др. Кистозные образования яичников у женщин: клинические и морфологические особенности // Морфология. 2015. Т. 9, № 2. С. 78–84.
2. Гасимова Д.М., Рухляда Н.Н. Клинико-анамнестические особенности пациенток с осложнениями доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 4. С. 72–77. doi: 10.17116/rosakush201717472-77.
3. Никогосян С.О., Кузнецов В.В., Загаштоков А.З. Экстренное и плановое лечение новообразований придатков матки // Акушерство и гинекология. 2017. № 6. С. 10–17. doi: 10.18565/aig.2017.6.10-6.
4. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н. Молекулярные основы фолликулогенеза: от стадии больших антральных фолликулов до овуляции // Проблемы репродукции. 2010. Т. 16, № 5. С. 13–23.
5. Sanches F., Smitz J. Molecular control of oogenesis // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012. Vol. 1822. P. 1896–1912.
6. Erickson G.F., Shimasaki S. The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors // *Fertil Steril*. 2001. Vol. 76 (5). P. 943–949.
7. Зенкина В.Г., Солодкова О.А., Погукай О.Н., Каредина В.С. Современные представления об интраорганный регуляции фолликулогенеза в яичнике // *Совр. проблемы науки и образования*. 2012. № 2. С. 41.

## REFERENCES

1. Sorokina I.V., Markovsky V.D., Borzenkova I.V. et al. (2015). Cystic formations of ovaries in women: clinical and morphological features. *Morphologia*, 9, 2, 78–84.
2. Gasymova D.M., Rukhlyada N.N. (2017). Clinical and anamnestic characteristics of patients with complications of benign tumors and tumor-like masses of the ovary. *Russ. Bull. Obstetr.-Gynecol.*, 17, 4, 72–77. doi: 10.17116/rosakush201717472-77.
3. Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V., Zagashnikov A.Z. (2017). Emergency and elective surgical management of tumors of the uterine appendages. *Obstetrics and Gynecology*, 6, 10–17. doi: 10.18565/aig.2017.6.10-6.
4. Boiarskii K.Iu., Gaidukov S.N. (2010). Folliculogenesis: from antral stage to ovulation (a review). *Russ. J. Human Reprod.*, 16, 5, 13–23.
5. Sanches F., Smitz J. Molecular control of oogenesis. (2012). *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822, 1896–1912.
6. Erickson G.F., Shimasaki S. (2001). The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors. *Fertil. Steril.*, 76, 5, 943–949.
7. Zenkina V.G., Solodkova O.A., Pogukay O.N., Karedina V.S. (2012). New concepts about regulation folliculogenesis inside ovary. *Modern Problems of Science and Education*, 2, 41.
8. Qinglei L., McKenzie L.J., Matzuk M.M. (2008). Revisiting oocyte-somatic cell interactions: in search of novel intrafollicular predictors and regulators of oocyte

8. Qinglei L., McKenzie L.J., Matzuk M.M. Revisiting oocyte – somatic cell interactions: in search of novel intrafollicular predictors and regulators of oocyte developmental competence // *Mol. Hum. Reprod.* 2008. Vol. 14 (12). P. 673–678.
9. Su Y.Q., Sugiura K., Wigglesworth K. et al. Oocyte regulation of metabolic cooperativity between mouse cumulus cells and oocytes: BMP15 and GDF9 control cholesterol biosynthesis in cumulus cells // *Development*. 2008. Vol. 135 (1). P. 111–121.
10. Erickson G., Shimasaki S., Moore R. K. The role of the oocyte in folliculogenesis // *Trends Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 11. P. 193–198.
11. Richard S., Baltz J.M. Prophase I arrest of mouse oocytes mediated by natriuretic peptide precursor C requires GJA1 (connexin-43) and GJA4 (connexin-37) gap junctions in the antral follicle and cumulus-oocyte complex // *Biol. Reprod.* 2014. Vol. 90 (6): 137.
12. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности // *Совр. проблемы науки и образования*. 2015. № 4. С. 444.
13. Bilotas M., Meresman G., Buquet R., Sueldo C., Barañao R.I. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1beta on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls // *J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 84 (2). P. 193–198. doi: 10.1016/j. jri.2009.12.002.
14. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия // *Журн. акушерства и женских болезней*. 2013. Т. 62, № 6. С. 67–77.
15. Кузнецова И.В. Роль ангиогенеза в патогенезе эндометриоза // *Акушерство и гинекология*. 2011. № 5. С. 16–22.
- developmental competence. *Mol. Hum. Reprod.* 14, 12, 673–678.
9. Su Y.Q., Sugiura K., Wigglesworth K. et al. (2008). Oocyte regulation of metabolic cooperativity between mouse cumulus cells and oocytes: BMP15 and GDF9 control cholesterol biosynthesis in cumulus cells. *Development*, 135, 1, 111–121.
10. Erickson G., Shimasaki S., Moore R.K. (2000). The role of the oocyte in folliculogenesis. *Trends Endocrinol. Metab.*, 11, 193–198.
11. Richard S., Baltz J.M. (2014). Prophase I arrest of mouse oocytes mediated by natriuretic peptide precursor C requires GJA1 (connexin-43) and GJA4 (connexin-37) gap junctions in the antral follicle and cumulus-oocyte complex. *Biol. Reprod.*, 90, 6, 137.
12. Kozyreva E.V., Davidyan L.J. (2015). The role of growth factors in the pathogenesis of infertility and miscarriage (literature review). *Modern Problems of Science and Education*, 4, 444.
13. Bilotas M., Meresman G., Buquet R., Sueldo C., Barañao R.I. (2010). Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1beta on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls. *J. Reprod. Immunol.* 84, 2, 193–198. doi: 10.1016/j. jri.2009.12.002.
14. Yarmolinskaya M.I., Denisova V.M. (2013). Importance of genital endometriosis in pathogenesis of infertility. *J. Obstetrics and Women's Diseases*, 62, 6, 67–77.
15. Kuznetsova I.V. (2011). Role of angiogenesis in the pathogenesis of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*, 5, 16–22.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Волченко Дарья Александровна** — аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

**Тихоновская Ольга Анатольевна** — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

**Мустафина Лилия Рамильевна** — д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

**Логвинов Сергей Валентинович** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

**Образец цитирования:** Волченко Д.А., Тихоновская О.А., Мустафина Л.Р., Логвинов С.В. Экспрессия факторов паракринной регуляции в яичниках крыс при коррекции экспериментальных функциональных кист яичников // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 1. С. 67–77.

## ABOUT THE AUTHORS

**Volchenok Daria Aleksandrovna** — Graduate Student of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk).

**Tikhonovskaya Olga Anatolyevna** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University (Tomsk).

**Mustafina Liliya Ramilievna** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk).

**Logvinov Sergey Valentinovich** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk).

**Citation example:** Volchenok D.A., Tikhonovskaya O.A., Mustafina L.R., Logvinov S.V. (2019). Expression of paracrine regulation factors in rat's ovaries when correcting experimental functional ovarian cysts. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 67–77.

## Стигма и дискриминация в отношении людей, живущих с ВИЧ: взгляд студентов-медиков

Хрянин А.А.<sup>1,2</sup>, Решетников О.В.<sup>3</sup>, Бочарова В.К.<sup>1</sup>, Шпикс Т.А.<sup>1</sup>, Русских М.В.<sup>1</sup>, Евстропов А.Н.<sup>1</sup>, Маринкин И.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов» (Новосибирск)

<sup>3</sup>НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)

## Stigma and discrimination against people living with HIV: the view of medical students

Khryanin A.A.<sup>1,2</sup>, Reshetnikov O.V.<sup>3</sup>, Bocharova V.K.<sup>1</sup>, Shpiks T.A.<sup>1</sup>, Russkikh M.V.<sup>1</sup>, Evstropov A.N.<sup>1</sup>, Marinkin I.O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup>Regional Public Organization “Association of Obstetricians-gynecologists and Dermatovenereologists” (Novosibirsk)

<sup>3</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk)

### АННОТАЦИЯ

Западная Сибирь является одним из основных регионов с большим количеством ВИЧ-инфицированных лиц. Участковые терапевты — ключевое звено, которое осуществляет первый контакт с ВИЧ-инфицированными. Однако пока не ясно, насколько врачи общей практики готовы к работе с ВИЧ-инфицированными лицами. В свою очередь, эффективное взаимодействие врача с пациентом может оказаться решающим в формировании позитивного отношения пациента к лечению и в значительной степени повлиять на эффективность будущих лечебных мероприятий.

Исследование, результаты которого представлены в статье, было проведено в 2017 г. путем анонимного анкетирования. В исследовании приняло участие 334 студента 4-го курса лечебного и педиатрического факультетов Новосибирского государственного медицинского университета. Для опроса была использована адаптированная анкета, созданная на основе типового опросника ЮНЭЙДС (UNAIDS — Joint United Programme on HIV/AIDS). Обнаружено, что студенты-медики не осуждают ВИЧ-инфицированных людей. Они не считают, что люди с положительным ВИЧ-статусом обязательно ведут себя безнравственно и поэтому заслуживают это заболевание. Они готовы помогать этим пациентам, хотя сами при этом испытывают страх заражения во время лечебных манипуляций. Установлено незнание ряда правовых вопросов, касающихся ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, студенты-медики, стигматизация.

### ABSTRACT

Western Siberia is one of the main regions with a large number of HIV-infected people. District therapists are the key link that makes the first contact with HIV-infected people. However, it is not yet clear how ready General practitioners are to work with HIV-infected persons. In turn, the effective interaction of the doctor with the patient can be decisive in the formation of a positive attitude of the patient to treatment and significantly affect the effectiveness of future therapeutic measures.

The study, the results of which are presented in the article, was conducted in 2017 using an anonymous survey. The study involved 334 students of the 4<sup>th</sup> year of medical and pediatric faculties of the Novosibirsk State Medical University. An adapted questionnaire based on the UNAIDS (Joint United Programme on HIV/AIDS) model questionnaire was used for the survey. It was found that medical students do not condemn HIV-infected people. They do not believe that people

Поступила 25.06.2018  
Принята 15.07.2018

\*Автор, ответственный за переписку  
Хрянин Алексей Алексеевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52  
E-mail: khryanin@mail.ru

Received 25.06.2018  
Accepted 15.07.2018

\*Corresponding author  
Khryanin Aleksey Alekseyevich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: khryanin@mail.ru

with HIV-positive status necessarily behave immorally and therefore deserve the disease. They are ready to help these patients, although they themselves have a fear of infection during medical manipulations. Ignorance of a number of legal issues concerning HIV-infected patients is established.

**Keywords:** HIV-infection, medical students, stigmatization.

## ВВЕДЕНИЕ

«Стигма (от др.-греч. στίγμα «знак, клеймо, татуировка, пятно, отметина»), связанная с ВИЧ, проникает во все сферы жизни людей, живущих с ВИЧ. Стигма ставит клеймо: эти люди другие, это позор... Стигма проявляется в дискриминирующем, а подчас и в насильственно грубом отношении к людям, живущим с ВИЧ, их семьям и ко всем остальным, кто затронут эпидемией ВИЧ-инфекции». Такими словами начинается отчет об исследовании под названием «People Living with HIV Stigma Index: Asia Pacific Regional Analysis» («Индекс стигмы людей, живущих с ВИЧ: анализ по Азиатско-Тихоокеанскому региону»), представленный на 10-м Международном конгрессе по СПИДу в Азии и Тихоокеанском регионе (ИСААР-10) [1].

С 1987 г. в России идет неуклонный, быстро прогрессирующий рост числа людей, зараженных ВИЧ [2, 3]. На 01.01.2017 в России проживало свыше 840 тыс. чел., инфицированных ВИЧ [4]. Основными лидирующими путями передачи ВИЧ в России являются парентеральный контакт при употреблении наркотиков и гетеросексуальный контакт. В связи с таким неуклонным ростом числа ВИЧ-инфицированных возникает проблема стигматизации, дискриминации ВИЧ-больных. В некоторых странах уже задокументирован отказ в медицинской помощи ВИЧ-больным [5]. Со слов опрошенных в исследовании индекса стигмы из Новосибирска, ВИЧ-положительным людям также приходилось сталкиваться с различными вариантами дискриминации, в том числе и с отказом в медицинской помощи по причине их ВИЧ-статуса [6].

Негативное отношение к ВИЧ-инфицированным со стороны медицинских работников проявляется в изоляции этих пациентов, нарушении конфиденциальности, отказе в медицинской помощи, тестировании на ВИЧ без позволения самого пациента. Такое поведение объясняется наличием множества заблуждений и ошибочных стереотипов относительно ВИЧ-инфекции, нехваткой знаний и обычным страхом [7]. Существует ряд исследований, показывающих, что качественные знания о ВИЧ, путях его передачи, полученные в университете, приводят к снижению стигматизированного отношения к ВИЧ-инфицированным [8, 9].

## INTRODUCTION

“The stigma (from ancient Greek στίγμα means “sign, mark, tattoo, spot”), associated with HIV, penetrates into all spheres of life of people living with HIV. Stigma marks people as different and that’s a shame... Stigma manifests itself in discriminatory, and sometimes violent, attitudes towards people living with HIV, their families and everyone else affected by the HIV epidemic.” In these words, the report on the study entitled “People Living with HIV Stigma Index: Asia Pacific Regional Analysis”, presented at the 10<sup>th</sup> international AIDS Congress in Asia and the Pacific (ICAAP-10), begins [1].

Since 1987 in Russia there is a steady, rapidly progressive increase in the number of people infected with HIV [2, 3]. By 01.01.2017 over 840 thousand people infected with HIV lived in Russia [4]. The main leading routes of HIV transmission in Russia are parenteral drug use and heterosexual contact. This steady increase in the number of HIV-infected people raises the problem of stigma and discrimination against HIV-infected people. In some countries, denial of medical care to HIV patients has already been documented [5]. According to the respondents in the study of the stigma index in Novosibirsk, HIV-positive people also had to face various options of discrimination, including denial of medical care because of their HIV status [6].

The negative attitude of health workers to HIV-infected people is manifested in the isolation of these patients, violation of confidentiality, denial of medical care, testing for HIV without the permission of the patient. This behavior is explained by the presence of many misconceptions and erroneous stereotypes about HIV-infection, lack of knowledge and usual fear [7]. There are a number of studies that show that qualitative knowledge about HIV, the ways of its transmission obtained at the University leads to a decrease in stigmatized attitude to HIV-infected [8, 9].

## AIM OF THE RESEARCH

Assessment of knowledge and attitude of medical students to HIV-infected.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка знаний и отношения студентов медицинского вуза к ВИЧ-инфицированным.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в 2017 г. путем анонимного анкетирования. В исследовании приняло участие 334 студента 4-го курса лечебного и педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета. Лечебный факультет: всего 209 студентов, среди них 69 юношей, 140 девушек; педиатрический факультет: всего 125 студентов, среди них 40 юношей, 85 девушек.

Для опроса была использована адаптированная анкета, созданная на основе типового опросника ЮНЭЙДС (UNAIDS — Joint United Programme on HIV/AIDS) [10]. Анкета содержала 2 части. Первая часть состояла из вопросов, касающихся социальных данных и основных источников получения знаний на тему ВИЧ/СПИД. Вторая часть состояла из двух подгрупп вопросов. Первой группой вопросов оценивались убеждения респондента относительно тестирования, конфиденциальности, раскрытия информации и условиях оказания помощи пациентам с ВИЧ/СПИД, а второй группой — отношение к оказанию помощи пациенту с ВИЧ/СПИД. Также оценивались отношение студентов к самим ВИЧ-положительным людям и информированность студентов в отношении ВИЧ-инфекции и путей ее распространения. Анализ данных, полученных в процессе анкетирования, проводился с помощью программы статистического анализа. Оценивались критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и независимый *t*-критерий Стьюдента. Статистическая значимость была установлена как  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Опрос показал, что основным источником информации для студентов является Интернет. Данный вид получения информации выбрало большинство студентов (71.3 %), что не удивительно, учитывая скорость появления новой информации в Интернете и приверженность современной молодежи к поиску необходимых сведений в электронных источниках. Вторым по популярности способом получения знаний для студентов обоих факультетов явилось знакомство с результатами научных исследований, посвященных ВИЧ/СПИД (45.2 %). Следующим по популярности методом получения информации о ВИЧ/СПИД оказалось участие в мероприятиях, посвященных данной тематике (36.2 %). Чтение

## MATERIALS AND METHODS

The study was conducted in 2017 by anonymous questioning. The study involved 334 students of the 4<sup>th</sup> course of medical and pediatric faculty of the Novosibirsk State Medical University. Medical faculty: a total of 209 students, among them 69 boys, 140 girls; faculty of pediatrics: a total of 125 students, among them 40 boys, 85 girls.

For the survey an adapted questionnaire was used, created on the basis of the UNAIDS (Joint United Programme on HIV/AIDS) model questionnaire [10]. The questionnaire contained 2 parts. The first part consisted of questions relating to social data and the main sources of knowledge on HIV/AIDS. The second part consisted of two subgroups of questions. The first group of questions assessed the respondent's beliefs about testing, confidentiality, disclosure and conditions of care for patients with HIV/AIDS, and the second group — attitude to care for patients with HIV/AIDS. The attitude of students to HIV-positive people themselves and the awareness of students about HIV-infection and ways of its spread were also evaluated. The analysis of the data obtained during the survey was carried out with the help of a statistical analysis program. The chi-square test ( $\chi^2$ ) and the independent Student's *t*-test were evaluated. Statistical significance was established as  $p < 0.05$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

The survey showed that the main source of information for students is the Internet. This type of information was chosen by the majority of students (71.3 %), which is not surprising if we take into account the speed of the emergence of new information on the Internet and the commitment of today's youth to search for the necessary information in electronic sources. The second most popular way of obtaining knowledge for students of both faculties was to get acquainted with the results of scientific research on HIV/AIDS (45.2 %). The next popular method of obtaining information on HIV/AIDS was to participate in activities on the subject (36.2 %). Reading magazines, books was not very popular among students. Speaking about the practical experience of communication with HIV-infected people, 29.6 % of the surveyed students provided assistance to a person with HIV/AIDS, while only 21.3 % of students took courses to help a person with HIV/AIDS. A similar situation is observed not only in our country. There is evidence that, for example, in Malaysia, students also lack practical experience, however,

**Таблица 1.** Этические убеждения учащихся в области здравоохранения о тестировании, конфиденциальности и раскрытии информации, а также условиях оказания помощи пациентам с ВИЧ/СПИД

**Table 1.** Students' ethical beliefs in health care about testing, confidentiality, disclosure of information and the conditions of care for patients with HIV/AIDS

Утверждение / Statement	Согласен Agree	Равнодушен Indifferent	Не согласен Disagree
Существуют обстоятельства, при которых целесообразно тестировать пациента на ВИЧ/СПИД без его ведома или разрешения There are circumstances in which it is advisable to test a patient for HIV/AIDS without his / her notification or permission	291 (87 %)	19 (6 %)	24 (7 %)
Все медицинские работники должны регулярно проходить обследование на ВИЧ/СПИД All health workers must be regularly screened for HIV/AIDS	331 (99 %)	0 (0 %)	4 (1 %)
Тестирование на ВИЧ/СПИД должно регулярно проводиться как часть процесса приёма для всех пациентов HIV/AIDS testing must be conducted regularly as part of the admission process for all patients	307 (91 %)	15 (5 %)	11 (4 %)
Родственники пациента должны быть уведомлены о ВИЧ-статусе пациента, даже без разрешения пациента на это The patient's relatives must be notified of the HIV status of the patient, even without the patient's permission	184 (55 %)	29 (9 %)	121 (36 %)
Сексуальные партнёры пациентов с ВИЧ/СПИД должны быть уведомлены о статусе пациента, даже без разрешения пациента на это Sexual partners of patients with HIV/AIDS must be notified of the status of the patient, even without the patient's permission	283 (85 %)	13 (4 %)	38 (11 %)
Медицинский персонал несёт ответственность за информирование супруга/партнёра или друга/подруги о ВИЧ-статусе пациента The medical staff is responsible for informing the spouse/partner or friend about the HIV status of the patient	198 (59 %)	50 (15 %)	86 (26 %)
Палаты/кровати пациентов с ВИЧ/СПИД должны быть чётко обозначены, чтобы сотрудники больницы знали о статусе пациента The wards/beds of HIV/AIDS patients must be clearly marked so that hospital staff are aware of the patient's status	174 (52 %)	30 (9 %)	130 (39 %)
Медицинские карты пациентов с ВИЧ/СПИД должны быть чётко обозначены, чтобы сотрудники больницы знали о статусе пациента Medical records of patients with HIV/AIDS must be clearly marked so that hospital staff are aware of the patient's status	296 (89 %)	9 (2 %)	29 (9 %)

журналов, книг не пользовалось особой популярностью среди учащихся. Что касается практического опыта общения с ВИЧ-инфицированными, то 29.6 % опрошенных студентов оказывали помощь человеку с ВИЧ/СПИД, при этом только 21.3 % студентов проходили курсы по оказанию помощи лицу с ВИЧ/СПИД. Аналогичная ситуация наблюдается не только в нашей стране. Имеются данные, что, например, в Малайзии студенты также испытывают недостаток практического опыта, однако, в отличие от российских студентов, у них наблюдается довольно хорошая мотивированность к изучению данной темы [10].

Студенты практически единодушно считают, что тестирование на ВИЧ должно регулярно проводиться для всех пациентов как часть процесса врачебного приема (табл. 1). При этом большая часть обучающихся согласилась с тем, что можно тестировать пациента на ВИЧ без его ведома при

unlike Russian students, they have a fairly good motivation to study this topic [10].

Students almost unanimously believe that HIV testing should be carried out regularly for all patients as part of the process of medical admission (Table 1). However, most students agreed that it was possible to test a patient for HIV without his knowledge under certain circumstances. Also, students are sure that all health workers should be regularly tested for HIV.

The students agreed that health workers should be notified of the HIV status of the patient so that they can protect themselves. Most students expressed their disagreement (Table 2) with the possibility of admission of an HIV-infected medical worker to work in any field of health implying direct contact with the patient (63 %) and allowing them to perform invasive procedures (78 %).

**Таблица 2.** Убеждения студентов относительно политики в области здравоохранения для медицинских работников**Table 2.** Students' conviction on health policy for health care professionals

Утверждение / Statement	Согласен Agree	Равнодушен Indifferent	Не согласен Disagree
Медицинских работников следует уведомлять о ВИЧ-статусе пациента, чтобы они могли обезопасить себя Health workers should be notified of a patient's HIV status so that they can protect themselves	322 (97 %)	3 (1 %)	9 (2 %)
Медицинских работников с ВИЧ/СПИД следует допускать к работе в любой сфере здравоохранения, которая подразумевает прямой контакт с пациентом Health workers with HIV/AIDS should be allowed to work in any area of health care that involves direct contact with the patient	77 (23 %)	47 (14 %)	210 (63 %)
Медицинским работникам, инфицированным ВИЧ, должно быть разрешено выполнять инвазивные процедуры, такие как забор крови или инъекции Health workers with HIV should be allowed to perform invasive procedures such as blood sampling or injections	39 (12 %)	33 (10 %)	262 (78 %)

определенных обстоятельствах. Также студенты уверены, что все медицинские работники должны проходить регулярное обследование на ВИЧ.

Студенты согласились с тем, что медицинских работников необходимо уведомлять о ВИЧ-статусе пациента, чтобы они могли обезопасить себя. Большинство студентов выразили свое несогласие (табл. 2) с возможностью допуска ВИЧ-инфицированного медицинского работника к работе в любой сфере здравоохранения, подразумевающей прямой контакт с пациентом (63 %), и разрешения им выполнения инвазивных процедур (78 %).

Большая часть студентов обеспокоена недостаточным обучением в вузе навыкам консультирования ВИЧ-инфицированных (табл. 3). Выявлены различия в утверждениях между студентами двух факультетов. Оказалось, что откажется от лечения больного с ВИЧ-инфекцией, в целях обезопасить себя, и попытается избежать ухода за таким больным большая часть студентов лечебного факультета, в то время как на педиатрическом факультете большинство студентов не отказались бы от помощи указанным пациентам ( $p < 0.001$ ). При этом был выявлен парадоксальный факт: страх заразиться ВИЧ при оказании помощи ВИЧ-положительному пациенту чаще испытывают студенты педиатрического факультета ( $p < 0.001$ ).

С утверждением о некомфортном ощущении себя в окружении ВИЧ-инфицированных согласилась примерно 1/3 всех студентов, 1/3 ответила равнодушием и еще 1/3 несогласием, без статистической разницы между факультетами. Призналось в том, что им было бы более комфортно оказывать помощь пациенту без ВИЧ-инфекции, большинство студентов, при этом на педиатрическом фа-

Most of the students are concerned about the lack of training in the skills of counseling HIV-infected people at the University (Table 3). Differences in statements between students of two faculties are revealed. It turned out that most of the students of the medical faculty would refuse to treat a patient with HIV-infection in order to protect themselves and would try to avoid caring for such a patient, while at the pediatric faculty most of the students would not refuse to help these patients ( $p < 0.001$ ). At the same time, a paradoxical fact was revealed: the fear of infection HIV when helping an HIV-positive patient is more often experienced by students of the pediatric faculty ( $p < 0.001$ ).

About 1/3 of all students agreed with the statement about uncomfortable feeling in the environment of HIV-infected, 1/3 were indifferent and 1/3 answered with disagreement, without statistical difference between faculties. The majority of students admitted that they would be more comfortable to care for a patient without HIV-infection, while there were more such students at the pediatric faculty ( $p < 0.001$ ), although the majority of students would not feel discomfort when helping a family member with HIV-infection.

The opinion of students about people with HIV-positive status is presented in the Table 4. The generally positive attitude of students towards HIV-infected patients deserves attention. Students of both faculties disagreed with the statements that people with HIV/AIDS behave immorally and deserve this disease; that it is possible to determine the positive HIV status by the appearance of a per-

**Таблица 3.** Отношение студентов медицинского вуза к оказанию помощи больным с ВИЧ-инфекцией  
**Table 3.** The attitude of Medical University students to providing care to patients with HIV-infection

Утверждение / Statement	Согласен Agree	Равнодушен Indifferent	Не согласен Disagree
Я обеспокоен тем, что я недостаточно обучен надлежащим навыкам консультирования пациентов с ВИЧ-инфекцией I am concerned that I am not sufficiently trained to advise patients with HIV-infection	175 (52 %)	71 (21 %)	88 (27 %)
Я обеспокоен тем, что подвергаюсь порицанию моей семьёй, потому что должен оказывать помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией I am concerned that I am being blamed by my family because I have to help patients with HIV	75 (22 %)	87 (26 %)	172 (52 %)
Я обеспокоен тем, что подвергаюсь порицанию моими друзьями, потому что должен оказывать помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией I am concerned that I am being blamed by my friends because I have to help patients with HIV	68 (20 %)	89 (27 %)	177 (53 %)
Мне было бы более комфортно оказывать помощь пациентам без ВИЧ-инфекции, чем пациентам с ВИЧ-инфекцией I would be more comfortable helping patients without HIV than patients with HIV	192 (57 %)	68 (20 %)	74 (23 %)
Я откажусь от лечения пациента с ВИЧ-инфекцией, в целях защиты себя и своей семьи I will refuse to treat a patient with HIV in order to protect myself and my family	105 (31 %)	70 (21 %)	159 (48 %)
Я могу попытаться избежать ухода за больными ВИЧ/СПИД I can try to avoid caring for patients with HIV/AIDS	132 (39 %)	78 (23 %)	124 (38 %)
Я чувствую себя некомфортно в окружении людей, больных ВИЧ/СПИД I feel uncomfortable around people with HIV/AIDS	128 (38 %)	105 (31 %)	101 (31 %)
Мне было бы некомфортно оказывать помощь члену семьи с ВИЧ-инфекцией I would be uncomfortable helping a family member with HIV	93 (28 %)	70 (21 %)	171 (51 %)
Я боюсь заразиться ВИЧ, если мне придется оказывать помощь больным с ВИЧ-инфекцией I'm afraid of getting HIV if I have to help people with HIV	215 (64 %)	32 (9 %)	87 (27 %)

культете таких было больше ( $p < 0.001$ ), хотя при оказании помощи члену семьи с ВИЧ-инфекцией большинство студентов не испытывало бы дискомфорта.

Мнение студентов о лицах с ВИЧ-положительным статусом представлено в табл. 4. Заслуживает внимания установленное в целом позитивное отношение студентов к ВИЧ-инфицированным пациентам. Студенты обоих факультетов не согласились с утверждениями о том, что люди с ВИЧ/СПИД ведут себя безнравственно и заслуживают это заболевание; что можно определить положительный ВИЧ-статус по внешности человека; что лечение пациентов с ВИЧ — это бессмысленные траты ресурсов; что ближайшее окружение студентов порицает ВИЧ-положительных людей; что пациенты с ВИЧ в целом получают менее качественную медицинскую помощь. Опрашиваемые согласились с мнением о том, что человек, который выглядит здоровым, может быть инфици-

son; that treatment of patients with HIV is a waste of resources; that the immediate environment of students blames HIV-positive people; that HIV patients generally receive less quality care. The interviewees agreed with the view that a person who looks healthy may be infected with HIV; that most people perceive HIV-infected patients as social outcasts; that counseling can improve the quality of life of patients with HIV/AIDS, and treatment of opportunistic infections can prolong their lives.

Our work was the first multi-faceted study of the attitude of medical students to the problem of HIV-infected persons in the Russian Federation. The study revealed the main priorities of students in relation to various medical, ethical and legal aspects of HIV stigmatization.

The results were far from unambiguous. In general, medical students show a positive attitude to HIV-infected patients. They do not condemn these

**Таблица 4.** Мнение студентов медицинского вуза о людях с ВИЧ-положительным статусом  
**Table 4.** Opinion of Medical University students about people with HIV-positive status

Утверждение / Statement	Согласен Agree	Равнодушен Indifferent	Не согласен Disagree
Многие люди с ВИЧ/СПИДом ведут себя безнравственно и заслуживают это заболевание Many people with HIV/AIDS behave immorally and deserve the disease	33 (10 %)	56 (17 %)	245 (73 %)
Людям, инфицированным ВИЧ/СПИДом, стоит находиться в отдельных палатах госпиталя/клиники People infected with HIV/AIDS should stay in separate wards of the hospital / clinic	152 (45 %)	59 (15 %)	123 (40 %)
Положительный ВИЧ/СПИД статус человека можно определить по его/ее внешности Positive HIV/AIDS person's status can be determined by his/her appearance	35 (11 %)	22 (6 %)	277 (83 %)
Человек, который выглядит здоровым, может быть инфицирован ВИЧ/СПИД A person who looks healthy may be infected with HIV/AIDS	319 (95 %)	7 (2 %)	8 (3 %)
Лечение пациентов с ВИЧ/СПИД — это бессмысленные траты ресурсов Treating patients with HIV/AIDS is a waste of resources	19 (6 %)	29 (9 %)	286 (85 %)
Большинство людей воспринимают ВИЧ/СПИД-инфицированных пациентов как изгоев Most people perceive HIV/AIDS-infected patients as social outcasts	250 (75 %)	47 (14 %)	37 (11 %)
Мое окружение порицает людей с положительным ВИЧ/СПИД статусом My environment condemns people with HIV/AIDS-positive status	64 (19 %)	117 (35 %)	153 (46 %)
В целом пациенты с ВИЧ/СПИДом получают менее качественную медицинскую помощь In general patients with HIV/AIDS receive less quality health care	47 (14 %)	63 (19 %)	224 (67 %)
Консультирование может улучшить качество жизни пациентов с ВИЧ/СПИДом Counseling can improve the quality of life of HIV/AIDS patients	290 (87 %)	30 (9 %)	14 (4 %)
Лечение оппортунистических инфекций может продлить жизнь пациента с ВИЧ/СПИДом Treatment of opportunistic infections can prolong the life of a patient with HIV/AIDS	296 (89 %)	28 (8 %)	10 (3 %)

цирован ВИЧ; что большинство людей воспринимают ВИЧ-инфицированных как изгоев; что консультирование может улучшить качество жизни пациентов с ВИЧ/СПИД, а лечение оппортунистических инфекций может продлить их жизнь.

Наша работа явилась первым многоплановым исследованием отношения студентов-медиков к проблеме ВИЧ-инфицированных лиц в Российской Федерации. Исследование позволило выявить основные приоритеты студентов в отношении различных медицинских, этических и правовых аспектов стигматизации ВИЧ-инфицированных.

Полученные результаты оказались далеко не однозначными. В целом студенты-медики проявляют положительное отношение к ВИЧ-инфицированным пациентам. Они не осуждают этих людей, не считают, что люди с положительным ВИЧ-статусом обязательно ведут себя без-

people, do not believe that people with HIV-positive status necessarily behave immorally and therefore deserve this disease. This indicates the moral maturity of students, their understanding of the problem and the absence of biased and stereotypical thinking. And another important fact: the immediate environment of students does not blame people with HIV, which means that, most likely, it is the influence of students on their friends and relatives, the delivery of correct information allowed to form the right beliefs among their environment. The fact that students pointed out that the majority of people perceive HIV-infected people as social outcasts confirms the need to convey to society the correct information about HIV. The good news is that students support the treatment of HIV patients, not considering it a waste of resources. However, students

нравственно и поэтому заслуживают это заблуждение. Это говорит о моральной зрелости студентов, их понимании проблемы и отсутствии предвзятого и стереотипного мышления. И еще один немаловажный факт: ближайшее окружение студентов не порицает людей с ВИЧ, а это значит, что, скорее всего, именно влияние самих учащихся на своих друзей и близких, донесение правильной информации позволило сформировать верные убеждения среди их окружения. Тот факт, что студенты указывали на то, что большая часть людей воспринимает ВИЧ-инфицированных как изгоев, подтверждает необходимость донесения до широких масс правильной информации о ВИЧ. Радует то, что студенты поддерживают лечение ВИЧ-больных, не считая это бессмысленной тратой ресурсов. Однако студенты обнаружили незнание правовых аспектов проблемы. Например, большинство студентов согласилось с высказыванием о том, что все медицинские работники должны регулярно сдавать тест на ВИЧ. Также студенты подтвердили то, что считают приемлемым рутинное проведение анализа на ВИЧ при врачебном приеме всех пациентов. При этом в федеральном законе РФ от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ (ст. 7, п. 3, 6), как и в рекомендациях Центров по контролю и предупреждению заболеваний (США) (Centers for Disease Control and Prevention (USA)) прямо указано, что тестирование должно проводиться только с согласия пациентов после обширной консультации до и после тестирования [11, 12].

Также большинство студентов согласилось с тем, что родственники ВИЧ-положительного пациента должны быть уведомлены о его статусе, даже без разрешения пациента. Это не соответствует законодательству РФ, так как статус пациента может быть оглашен другим гражданам, в том числе его родственникам, только с явного согласия пациента [13].

Обнаружена готовность наших студентов сообщать о ВИЧ-статусе сексуальным партнерам пациента без разрешения последнего. Это еще одно нарушение сложившихся правил в России, по которым супруг/супруга пациента может быть проинформирована о статусе последнего, только если он сам не хочет говорить об этом и при условии получения согласия от пациента. Аналогично большинство студентов согласилось с маркировкой палат/коек ВИЧ-инфицированных.

Ответы на вопросы анкеты указывают на то, что большая часть студентов испытывает страх заразиться при оказании помощи ВИЧ-инфицированным. Этим страхом ряд опрошенных студентов лечебного факультета объяснили готовность уклониться от помощи ВИЧ-положительным пациентам. Интересно, что студенты педиатрического

found ignorance of the legal aspects of the problem. For example, the majority of students agreed with the statement that all health workers should be regularly tested for HIV. Students also confirmed what is considered acceptable routine HIV testing in medical reception all patients. While in the Federal law of the Russian Federation from March 30, 1995 No. 38-FZ (article 7, paragraph 3, 6), as in the recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention (USA), it is expressly stated that testing should only be carried out with the consent of patients after extensive consultation before and after testing [11, 12].

Also, most students agreed that relatives of an HIV-positive patient should be notified of their status, even without the patient's permission. This does not comply with Russian legislation, as the patient's status can be disclosed to other citizens, including his relatives, only with the explicit consent of the patient [13].

The readiness of our students to report HIV status to sexual partners of the patient without the permission of the latter was found. This is another violation of the existing rules in Russia, according to which the spouse of the patient can be informed about the status of the infected only if he does not want to talk about it and subject to the consent of the patient. Similarly, most students agreed with the marking of HIV-infected wards/beds.

The answers to the questionnaire indicate that most students have a fear of infection HIV while providing assistance to HIV-infected people. With this fear, a number of interviewed students of the medical faculty explained their willingness to avoid helping HIV-positive patients. Interestingly, the students of the pediatric faculty, despite an even stronger fear of infection, said that they would not refuse it to help HIV-infected patients.

## CONCLUSION

The study found that medical students do not condemn HIV-infected people, but they have a fear of infection, which leads to refusal to help HIV-positive patients. It was found that students have mostly incorrect notions regarding testing, confidentiality, disclosure of information and conditions of care for people with HIV-infection, which do not comply with regulatory acts. The attitude to the provision of medical care to HIV-patients is also quite unfavorable. The results prove the need to expand and complement this topic in the training programs of medical students.

факультета, несмотря на еще более выраженный страх заражения, заявили, что не откажутся он помощи ВИЧ-инфицированным пациентам.

В ходе исследования установлено, что студенты медицинского вуза не осуждают ВИЧ-инфицированных людей, однако они испытывают страх заражения, что приводит к отказу от помощи ВИЧ-позитивным пациентам. Обнаружено, что студенты имеют в основном неверные установки в отношении тестирования, конфиденциальности, раскрытия информации и условий оказания помощи людям с ВИЧ-инфекцией, которые не соответствуют нормативным законодательным актам. Отношение к оказанию медицинской помощи ВИЧ-больным также довольно неблагоприятное. Полученные результаты доказывают необходимость расширения и дополнения данной темы в обучающих программах студентов медицинских вузов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что студенты медицинского вуза не осуждают ВИЧ-инфицированных людей, однако они испытывают страх заражения, что приводит к отказу от помощи ВИЧ-позитивным пациентам. Обнаружено, что студенты имеют в основном неверные установки в отношении тестирования, конфиденциальности, раскрытия информации и усло-

**Thanks.** The authors express their gratitude for active participation in questioning following students: Kovalenko G.A., Litochina M.A., Sukharev F.A., Tolmashova O.P., Horunzhiy S.S., Suleymanova J.I.

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

вий оказания помощи людям с ВИЧ-инфекцией, которые не соответствуют нормативным законодательным актам. Отношение к оказанию медицинской помощи ВИЧ-больным также довольно неблагоприятное. Полученные результаты доказывают необходимость расширения и дополнения данной темы в обучающих программах студентов медицинских вузов.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность за активное участие в проведении анкетирования следующим студентам: Коваленко Г.А., Литохиной М.А., Сухареву Ф.А., Толмашовой О.П., Хорунжий С.С., Сулеймановой Ж.И.

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stigma and discrimination against people living with HIV remains wide spread in Asia and the Pacific: report shows. URL: <http://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/featurestories/2011/august/20110829stigmaindex>. Дата обращения: 08.11.2018.
2. Елькина И.А. Зависимость эпидемической обстановки по туберкулезу от ситуации по ВИЧ-инфекции в г. Кемерово // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 1. С. 49–55.
3. Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В., Ульянова Я.С., Филина Е.И. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 1. С. 84–95.
4. *Здравоохранение в России 2017: Стат. сборник / Федеральная служба государственной статистики*. М., 2017. С. 43. URL: [gks.ru/free\\_doc/doc\\_2017/zdrav17.pdf](http://gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf). Дата обращения: 08.11.2018.
5. UNAIDS Global Report. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2010. URL: <http://www.unaids.org/globalreport/globalreport.htm>. Дата обращения: 08.11.2018.
6. Камалдинов Д.О., Касик Е.П., Уфимцев Д.Г. и др. Индекс стигмы людей, живущих с ВИЧ. Отчет по результатам социологического исследования. Новосибирск, 2014.
7. Parker R., Aggleton P., Attawell K., Pulerwitz J., Brown L. HIV/AIDS-related stigma and discrimination: A conceptual framework and an agenda for action. Population Council, Washington, DC, USA, 2002. 28 p.

### REFERENCES

1. Stigma and discrimination against people living with HIV remains wide spread in Asia and the Pacific: report shows (2011). Retrieved November 8, 2018, from <http://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/featurestories/2011/august/20110829stigmaindex>.
2. El'kina I.A. (2018). Dependence of tuberculosis epidemic situation on HIV-infection in Kemerovo. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 49–55.
3. Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Provorova V.V., Ul'yanova Ya.S., Filina E.I. (2018). Analysis of present-day HIV-infection epidemiological data. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 84–95.
4. *Health Care in Russia 2017* (2017). Moscow: Federal State Statistics Service, 43. Retrieved November 8, 2018 from URL: [gks.ru/free\\_doc/doc\\_2017/zdrav17.pdf](http://gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf).
5. UNAIDS Global Report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010 (2010). Retrieved November 8, 2018, from <http://www.unaids.org/globalreport/globalreport.htm>.
6. Kamaldinov D.O., Kasik E.P., Ufimtsev D.G et al. (2014). *Stigma Index of People Living with HIV. Report on the Results of Sociological Research*. Novosibirsk. In Russ.
7. Parker R., Aggleton P., Attawell K., Pulerwitz J., Brown L. (2002). *HIV/AIDS-related Stigma and Discrimination: A Conceptual Framework and an Agenda for Action*. Washington: Population Council, 28 p.

8. Chan K.Y., Yang Y., Li Z.R., Stooove M.A., Reidpath D.D. Interrelationships between HIV/AIDS and risk behavior prejudice among medical students in Southern China // *Curr. HIV Res.* 2009. Vol. 7 (6). P. 606–611.
9. Tan X., Pan J., Zhou D., Wang C., Xie C. HIV/AIDS knowledge, attitudes and behaviors assessment to Chinese students: a questionnaire study // *Int. J. Envir. Res. Publ. Health.* 2007. Vol. 4 (3). P. 248–253.
10. Choy K.K., Rene T.J., Khan S.A. Beliefs and attitudes of medical students from public and private universities in Malaysia towards individuals with HIV/AIDS // *Sci. World J.* 2013. Vol. 2013: 462826. doi: 10.1155/2013/462826.
11. Branson B.M., Handsfield H.H., Lampe M.A. et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings // *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2006. Vol. 55 (14). P. 1–17.
12. О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции): Федеральный закон от 30.03.1995 № 38-ФЗ (ред. от 23.05.2016.) URL: [rulings.laws/Federalny-zakon-ot-30.03.1995-N-38-FZ](http://rulings.laws/Federalny-zakon-ot-30.03.1995-N-38-FZ). Дата обращения: 08.11.2018.
13. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан: Федеральный закон от 22 июля 1993 г. N 5487-1, ст. 61. URL: <https://rg.ru/1993/08/19/osnovy-zdorouya-dok.html>.
8. Chan K.Y., Yang Y., Li Z.R., Stooove M.A., Reidpath D.D. (2009). Interrelationships between HIV/AIDS and risk behavior prejudice among medical students in Southern China. *Curr. HIV Res.*, 7, 6, 606–611.
9. Tan X., Pan J., Zhou D., Wang C., Xie C. (2007). HIV/AIDS knowledge, attitudes and behaviors assessment to Chinese students: a questionnaire study. *Int. J. Envir. Res. Publ. Health*, 4, 3, 248–253.
10. Choy K.K., Rene T.J., Khan S.A. (2013). Beliefs and attitudes of medical students from public and private universities in Malaysia towards individuals with HIV/AIDS. *Sci. World J.*, 2013: 462826. doi: 10.1155/2013/462826.
11. Branson B.M., Handsfield H.H., Lampe M.A. et al. (2006). Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 55, 14, 1–17.
12. About the prevention of spreading in the Russian Federation of the disease caused by the human immunodeficiency virus (HIV-infection): the Federal law of 30.03.1995 No. 38-FZ. Ed. of 23.05.2016. (n.d.). Retrieved November 8, 2018, from <http://rulings.laws/Federalnyy-zakon-ot-30.03.1995-N-38-FZ/>. In Russ.
13. Bases of the legislation of the Russian Federation on protection of health of citizens: the Federal law of July 22, 1993 No. 5487-1, Art. 61. (n.d.). Retrieved November 8, 2018, from <https://rg.ru/1993/08/19/osnovy-zdorouya-dok.html>. In Russ.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Хрянин Алексей Алексеевич** — д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»; вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов» (Новосибирск).

**Решетников Олег Вадимович** — д-р мед. наук, ведущий науч. сотрудник НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

**Бочарова Валентина Константиновна** — студентка 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

**Шпикс Татьяна Александровна** — канд. мед. наук, доцент кафедры педагогики и психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

**Русских Мария Викторовна** — аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

**Евстропов Александр Николаевич** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

**Маринкин Игорь Олегович** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ректор ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

**Образец цитирования:** Хрянин А.А., Решетников О.В., Бочарова В.К., Шпикс Т.А., Русских М.В., Евстропов А.Н., Маринкин И.О. Стигма и дискриминация в отношении людей, живущих с ВИЧ: взгляд студентов-медиков // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2019. № 1. С. 78–87.

## ABOUT THE AUTHORS

**Khryanin Aleksey Alekseevich** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Vice-President of the Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists (Novosibirsk).

**Reshetnikov Oleg Vadimovich** — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk).

**Bocharova Valentina Konstantinovna** — Student, 5<sup>th</sup> course of the Pediatric Faculty, Novosibirsk State Medical University.

**Shpiks Tatyana Aleksandrovna** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pedagogy and Psychology, Novosibirsk State Medical University.

**Russkikh Marya Victorovna** — Post-graduate Student of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

**Evstropov Aleksandr Nikolaevich** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Novosibirsk State Medical University.

**Marinkin Igor Olegovich** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rector, Novosibirsk State Medical University.

**Citation example:** Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., Bocharova V.K., Shpiks T.A., Russkikh M.V., Evstropov A.N., Marinkin I.O. (2019). Stigma and discrimination against people living with HIV: the view of medical students. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 78–87.

## Особенности гендерной идентичности, защитных механизмов и семейного климата у больных шизофренией

Овчинников А.А., Султанова А.Н., Радченко Д.С., Сычева Т.Ю., Климова И.Ю., Лобастов Р.Л.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

## Characteristics of gender identity, defense mechanisms and family climate in patients with schizophrenia

Ovchinnikov A.A., Sultanova A.N., Radchenko D.S., Sycheva T.Yu., Klimova I.Yu., Lobastov R.L.

Novosibirsk State Medical University

### АННОТАЦИЯ

В исследовании, посвященном изучению особенностей гендерной идентичности, защитных механизмов и семейного климата у больных шизофренией, приняло участие 30 чел. (15 — с диагнозом «Шизофрения», средний возраст  $37 \pm 9.8$  года (основная группа), 15 — условно здоровых, средний возраст  $43 \pm 8.9$  года (группа сравнения)). Выявлено, что женщины, больные шизофренией, обладают менее выраженными фемининными качествами, чем женщины группы сравнения. У мужчин с шизофренией присутствуют андрогинные и недифференцированные черты, которых нет у мужчин группы сравнения. Также у пациентов с шизофренией в некоторых случаях обнаружено искажение гендерной идентичности. У больных шизофренией индекс напряженности механизмов психологических защит выше, чем у респондентов группы сравнения. В семейном окружении больных шизофренией менее характерно открытое выражение гнева, агрессии и конфликтное взаимодействие по сравнению с семьями условно здоровых респондентов.

**Ключевые слова:** шизофрения, гендерная идентичность, механизмы психологических защит, семейное окружение.

### ABSTRACT

30 people took part in the study on the characteristics of gender identity, protective mechanisms and family climate in patients with schizophrenia (15 people — diagnosed with schizophrenia, average age  $37 \pm 9.8$  years (main group), 15 — relatively healthy, average age  $43 \pm 8.9$  years (the comparison group)). It is revealed that women with schizophrenia have less pronounced feminine qualities than women of the comparison group. Men with schizophrenia have androgynous and undifferentiated traits that are not present in men in the comparison group. Also in patients with schizophrenia, a distortion of gender identity was found in some cases. In patients with schizophrenia, the tension index of the mechanisms of psychological protection is higher than that of the respondents in the comparison group. In the family environment of patients with schizophrenia, an open expression of anger, aggression, and conflicting interaction is less characteristic compared with families of relatively healthy respondents.

**Keywords:** schizophrenia, gender identity, psychological defense mechanisms, family environment.

### ВВЕДЕНИЕ

Изучение патогенеза и особенностей формирования защитных механизмов при пограничных состояниях и психических расстройствах является актуальным и значимым для клинической психи-

### INTRODUCTION

The study of the pathogenesis and characteristics of the formation of protective mechanisms in borderline states and mental disorders is relevant and significant for clinical psychiatry [1, 2]. Schizo-

Поступила 24.09.2018  
Принята 08.10.2018

\*Автор, ответственный за переписку  
Султанова Аклима Накиповна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52  
E-mail: sultanova.aklima@yandex.ru

Received 24.09.2018  
Accepted 08.10.2018

\*Corresponding author  
Sultanova Aklima Nakipovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: sultanova.aklima@yandex.ru

атрии [1, 2]. Шизофрения занимает центральное место среди большинства ключевых проблем психиатрии, многие противоречия психиатрии сконцентрированы в данном заболевании — именно поэтому ее назвали «королевой психиатрии». Симптомы этого заболевания могут варьировать в широких пределах; людям с шизофренией часто бывает трудно распознать реальность, мыслить логически и вести себя естественно в социальных ситуациях [3].

Большинство исследователей, предположивших наличие связи между особенностями гендерной идентичности и наличием такого заболевания, как шизофрения, пришли к выводу, что существует достаточно тесная взаимосвязь между двумя данными аспектами [4–6].

Люди с шизофренией используют преимущественно неадаптивные стили совладающего поведения и деструктивные защитные механизмы. Большинство исследований механизмов психологических защит у больных шизофренией констатирует наличие недостаточной адаптации к условиям, вызванным наличием заболевания и сменой привычного функционирования. Проблема использования пациентами с шизофренией более примитивных способов защит при первом и последующих психотических эпизодах изучена достаточно [7–9]. Это формирует актуальное направление в текущем исследовании, а именно — сопоставление особенностей использования защитных механизмов у больных шизофренией с внутрисемейной системой и другими факторами, влияющими на личность пациента.

Особенности социального климата семьи определяются большим количеством как внешних, так и внутренних воздействий, которые оказывают влияние на пациента. Исследования [10–12] подтверждают необходимость акцентирования внимания на проблеме специфики внутрисемейного взаимодействия, правил, которые установлены внутри семьи и являются элементом семейной идеологии.

Несмотря на то, что многие симптоматические и терапевтические аспекты шизофрении в настоящее время изучены достаточно полно, влияние гендерной идентичности и семейного климата требует дальнейшего исследования, поскольку работы как зарубежных, так и отечественных авторов по данным вопросам встречаются довольно редко. Раскрытие этиопатогенетических аспектов шизофрении в рамках гендерной идентичности и семейных взаимоотношений позволит расширить и оптимизировать как профилактические, так и психотерапевтические меры.

phrenia is central to most of the key problems of psychiatry, many contradictions of psychiatry are concentrated in this disease — that is why it was called the “queen of psychiatry”. Symptoms of this disease can vary widely. It is often difficult for people with schizophrenia to recognize reality, to think logically and to behave naturally in social situations [3].

Most researchers, who have suggested a link between the characteristics of gender identity and schizophrenia, have concluded that there is a fairly close relationship between these two aspects [4–6].

People with schizophrenia use mostly non-adaptive styles of coping behavior and destructive defense mechanisms. Most studies of the psychological defense mechanisms in patients with schizophrenia state that there is an insufficient adaptation to the conditions caused by the disease and the change in habitual functioning. It has been studied sufficiently that schizophrenic patients use more primitive defense mechanism during the first and subsequent psychotic episodes [7–9]. This forms the current research direction, namely, comparing the defense mechanisms used by schizophrenic patients with different intra-family systems and other factors affecting the patient’s personality.

The social climate of the family is determined by a large number of both external and internal influences that affect the patient. Studies [10–12] confirm the need to emphasize the problem of the specifics of the intra-family interaction and such an element of family ideology as the rules established within the family.

Despite the fact that many symptomatic and therapeutic aspects of schizophrenia are currently studied quite fully, the influence of gender identity and family climate requires further research, since the works of both foreign and Russian authors on these issues are quite rare. Disclosure of the etiopathogenetic aspects of schizophrenia within the framework of gender identity and family relationships will allow to expand and optimize both preventive and psychotherapeutic measures.

## AIM OF THE RESEARCH

To study the characteristics of gender identity, strategies of defense mechanisms and family climate in patients with schizophrenia.

## MATERIALS AND METHODS

30 respondents took part in the study, which was conducted on the basis of the Novosibirsk Clinical Psychiatric Hospital No. 3. The main group con-

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности гендерной идентичности, защитных стратегий и семейного климата у больных шизофренией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование, в котором приняли участие 30 респондентов, проводилось на базе ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская клиническая психиатрическая больница № 3». В основную группу вошли 15 чел. с диагнозом «Шизофрения» в анамнезе, средний возраст  $37 \pm 9.8$  года. Группу сравнения составили условно здоровые лица, без данного диагноза в анамнезе в количестве 15 чел., средний возраст  $43 \pm 8.9$  года. В каждой группе было по 8 мужчин и 7 женщин. Группа сравнения в данном исследовании включена с целью нивелирования всех других факторов, кроме наличия/отсутствия диагноза «Шизофрения» в анамнезе.

Исследование проходило в период с января по май 2018 г. и включало в себя этапы, на каждом из которых, в зависимости от поставленных задач, применялись соответствующие методы исследования. Был подобран наиболее оптимальный спектр психодиагностических методик, позволяющий при относительно небольшом объеме опроса ответить на вопросы, поставленные в исследовании.

С целью выявления гендерной идентичности нами был использован опросник ориентации личности на гендерные роли С. Бем; для диагностики ведущего репертуара механизмов психологических защит — методика «Индекс жизненного стиля» Kellerman – Plutchik; для определения семейного климата — опросник «Шкала семейного окружения» R.H. Moos.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с подсчётом средних величин и достоверности различий между отдельными показателями в группах. Взаимосвязь показателей выявлялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Все вычисления проводились с использованием статистического пакета STATISTICA 6.0, электронных таблиц Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе сравнения состояли в браке 73 % опрошенных (11 чел.), в то время как в группе больных шизофренией — только 20 % (3 чел.) Соответственно, не имели брачных отношений среди респондентов группы сравнения 27 % респондентов (4 чел.), а в основной группе — 80 % (12 чел.) ( $\varphi_{эмп} = 3.1$ ). Отсутствие брачных отношений

состояло из 15 people with a diagnosis of schizophrenia in history, the average age of  $37 \pm 9.8$  years. The comparison group consisted of relatively healthy persons, without this diagnosis in the anamnesis in the amount of 15 people, average age  $43 \pm 8.9$  years. In each group, there were 8 men and 7 women. The comparison group in this study was included in order to level all other factors, except for the presence/absence of schizophrenia in history.

The study took place in the period from January to May 2018 and included stages, at each of which, depending on the tasks, the appropriate research methods were used. The most optimal range of psychodiagnostic methods was selected, which allows for a relatively small survey volume to answer the questions posed in the study.

In order to identify gender identity, we used a questionnaire of individual orientation towards gender roles of S. Bem; for the diagnosis of the leading repertoire of defense mechanisms — Life Style Index (Kellerman & Plutchik); to determine the family climate — the questionnaire “The scale of the family environment” by R.H. Moos.

Statistical processing of the obtained results was carried out with the calculation of the average values and the reliability of differences between the individual indicators in the groups. The interrelation of indicators was estimated using the Spearman correlation coefficient. All calculations were performed using the statistical package STATISTICA 6.0, Microsoft Excel spreadsheets.

## RESULTS AND DISCUSSION

In the comparison group, 73 % of respondents were married (11 people), while in the group of patients with schizophrenia — only 20 % (3 people). Accordingly, 27 % of respondents were not married in the comparison group (4 people), and in the main group — 80 % (12 people) ( $\varphi_{эмп} = 3.1$ ). The unmarried status of 80 % schizophrenic patients suggests that this factor is not adaptive and does not contribute to the duration of remission, but, on the contrary, may be one of the triggers of relapses.

Analysis of the concept of “family” revealed the dominant positive characteristics in 93 % of respondents in the comparison group (14 people), in the group of patients with schizophrenia the concept “family” had a positive meaning in 66 % of respondents (10 people). Neutral characteristics of this concept gave 7 % of respondents in the comparison group (1 person), while 27 % (4 people) in the group of patients with schizophrenia gave this concept

в группе пациентов с шизофренией в 80 % случаев позволяет говорить о том, что в данном аспекте этот фактор не является адаптивным и способствующим длительности ремиссии, а наоборот, может быть одним из пусковых в частоте рецидивов.

Анализ понятия «семья» выявил доминирующие положительные характеристики у 93 % респондентов группы сравнения (14 чел.), в группе больных шизофренией понятие «семья» имело положительное значение у 66 % респондентов (10 чел.). Нейтральные характеристики данного понятия дали 7 % опрошенных в группе сравнения (1 чел.), в то время как 27 % (4 чел.) в группе больных шизофренией наделили данное понятие нейтральными характеристиками и 7 % (1 чел.) — негативными ( $\varphi_{\text{emp}} = 2.32$ ). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что существует значимое различие между представлениями о понятии «семья» у исследуемых групп. Понятие «семья» в значительно меньшей степени положительно характеризуется у больных шизофренией, при этом именно в этой группе были обнаружены негативные характеристики, что может отражать наличие недостаточно полной, формальной картины семейных отношений, которая могла сформироваться как в раннем детском возрасте, так и под влиянием патологических изменений.

Одной из основных задач настоящего исследования было выявление особенностей гендерной идентичности в группе пациентов с шизофренией. Гендерный аспект протекания многих психопатологий интересует исследователей в разных областях психологии, однако однозначно выявленных закономерностей в настоящее время нет. При оценке гендерной идентичности нами использован опросник ориентации личности на гендерные роли С. Бэм, который предполагает выявление фемининности — маскулинности как основных, стержневых характеристик личности.

В ходе исследования было обнаружено, что у 62.5 % (5 чел.) женщин, больных шизофренией, выражены фемининные черты, в то время как в группе условно здоровых фемининные черты преобладали у 87.5 % женщин (7 чел.). Андрогиные черты преобладали у 37.5 % (3 чел.) женщин, больных шизофренией, в группе условно здоровых данные черты характерны для 12.5 % женщин (1 чел.). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что женщины, больные шизофренией, обладают менее выраженными фемининными чертами, чем женщины условно здоровые. Данный результат не является однозначным подтверждением наличия нарушений гендерной

нейтральных характеристик и 7 % (1 человек) негативных ( $\varphi_{\text{emp}} = 2.32$ ). Данные полученные могут указывать на то, что существует значимая разница между представлениями о понятии «семья» среди изученных групп. Более негативные характеристики понятия «семья» могут отражать наличие недостаточно полной, формальной картины семейных отношений, которая могла быть сформирована как в раннем детстве и под влиянием патологических изменений.

Одной из основных задач настоящего исследования было выявление особенностей гендерной идентичности в группе пациентов с шизофренией. Гендерный аспект протекания многих психопатологий интересует исследователей в разных областях психологии, однако однозначно выявленных закономерностей в настоящее время нет. При оценке гендерной идентичности нами использован опросник ориентации личности на гендерные роли С. Бэм, который предполагает выявление фемининности — маскулинности как основных, стержневых характеристик личности.

В ходе исследования было обнаружено, что у 62.5 % (5 человек) женщин, больных шизофренией, выражены фемининные черты, в то время как в группе условно здоровых фемининные черты преобладали у 87.5 % (7 человек) женщин. Андрогиные черты преобладали у 37.5 % (3 человек) женщин, больных шизофренией, в группе условно здоровых данные черты характерны для 12.5 % (1 человек) женщин. Полученные данные могут указывать на то, что женщины, больные шизофренией, обладают менее выраженными фемининными чертами, чем женщины условно здоровые. Данный результат не является однозначным подтверждением наличия нарушений гендерной

идентичности в группе пациентов с шизофренией. Гендерный аспект протекания многих психопатологий интересует исследователей в разных областях психологии, однако однозначно выявленных закономерностей в настоящее время нет. При оценке гендерной идентичности нами использован опросник ориентации личности на гендерные роли С. Бэм, который предполагает выявление фемининности — маскулинности как основных, стержневых характеристик личности.

В ходе исследования было обнаружено, что у 62.5 % (5 человек) женщин, больных шизофренией, выражены фемининные черты, в то время как в группе условно здоровых фемининные черты преобладали у 87.5 % (7 человек) женщин. Андрогиные черты преобладали у 37.5 % (3 человек) женщин, больных шизофренией, в группе условно здоровых данные черты характерны для 12.5 % (1 человек) женщин. Полученные данные могут указывать на то, что женщины, больные шизофренией, обладают менее выраженными фемининными чертами, чем женщины условно здоровые. Данный результат не является однозначным подтверждением наличия нарушений гендерной

идентичности, но, вероятно, позволяет предположить тенденцию в обладании более маскулинными чертами вследствие течения патологического процесса.

В группе мужчин, больных шизофренией, маскулинным типом личности обладали 43 % респондентов (3 чел.), в группе условно здоровых мужчин данный показатель также составлял 43 % (3 чел.). Преобладание фемининных черт у мужчин, больных шизофренией, встречалось в 29 % случаев (2 чел.), в то время как у мужчин группы сравнения данный параметр оказался выше — 57 % (4 чел.).

Также в группе мужчин, больных шизофренией, обнаружено превалирование андрогинных черт личности в 14 % случаев (1 чел.) и недифференцированных также в 14 % случаев (1 чел.). Подобные показатели у мужчин группы сравнения не были выявлены. Важно отметить, что мужчины, как правило, испытывают больше проблем, чем женщины. Симптомы шизофрении у мужчин могут вызывать более неадаптивное поведение, такое, например, как злоупотребление психоактивными веществами и антисоциальные поступки. Они испытывают больше личных проблем, связанных с отношениями, семьей, работой и т.д.

Исходя из полученных данных можно предположить, что у пациентов с шизофренией присутствуют андрогинные и недифференцированные черты, которые не отмечаются у мужчин условно здоровых. Выявленные характеристики являются одними из неадаптивных факторов течения шизофренического процесса, при которых происходит изменение отношения пациента к собственной личности под действием патогенных трансформаций мыслительных процессов и установок в целом.

Анализ результатов опроса по методике «Индекс жизненного стиля» Kellerman — Plutchik показал, что отрицание достоверно ( $p = 0.03$ ) преобладает у больных шизофренией. Данные результаты указывают на непосредственную и тесную взаимосвязь между большим шизофренией и той частью реальности и личности, которая им не признается. Пациент не воспринимает информацию, которая тревожит его и может привести к конфликту. Подобный аспект был рассмотрен исследователями, которые полагают, что чем выше потребность принять параметры внешней и внутренней реальности, тем более выражено проявление отрицания [4].

Выявлены достоверные различия ( $p = 0.03$ ) по вытеснению как превалирующему механизму

as substance abuse and antisocial behavior. They experience more personal problems related to relationships, family, work, etc.

Based on the data obtained, it can be assumed that patients with schizophrenia have androgynous and undifferentiated traits that are not observed in relatively healthy men. The revealed characteristics are one of the non-adaptive factors in the course of the schizophrenic process, in which there is a change in the patient's attitude towards his own personality due to pathogenic transformations of mental processes and attitudes in general.

Analysis of the results of the survey according to the method of the "Life Style Index" by Kellerman — Plutchik showed that denial prevails reliably ( $p = 0.03$ ) in patients with schizophrenia. These results indicate a direct and close relationship between a patient with schizophrenia and that part of reality and personality that is not recognized by him. The patient does not perceive information that disturbs him and may lead to conflict. A similar aspect was considered by researchers, who believe that the higher the need to accept the parameters of external and internal reality, the more pronounced the manifestation of denial [4].

We revealed significant differences ( $p = 0.03$ ) in terms of repression as the prevailing defense mechanisms in the group of patients with schizophrenia. Repression as a psychological defense indicates suppressed impulses that are not realized in behavior but are nonetheless significant for the patient. These impulses are expelled out of the patient's consciousness and can contribute both to an increase in the manifestation of the patient's symptoms and to the gradient development of schizophrenia.

Also, significant predominance in the use of regression was found in the group of patients with schizophrenia ( $p = 0.02$ ). The results indicate that there is a significantly increased dependence on authoritarian figures (in patients with schizophrenia, this figure is often the mother), as well as the tendency to establish symbiotic relationships.

Compensation reliably prevails in patients with schizophrenia, the established value is in the area of significance ( $p = 0.01$ ). A way to find a substitute for the impulse disapproved by the patient, often with the help of fantasizing or attributing traits of another person is pathological. In this case, the patient intensively loses touch with reality.

Significant differences in projection as a defense mechanism were found in a group of schizophrenic

психологической защиты в группе больных шизофренией. Вытеснение, используемое пациентами в качестве психологической защиты, свидетельствует о подавленных импульсах, которые не находят разрешения в поведении, но тем не менее значимы для пациента. Данные импульсы вытесняются из сознания пациента и могут способствовать как усилению проявления симптоматики больного, так и прогредиентности развития шизофрении.

Также значимое преобладание в использовании регрессии обнаружено в группе больных шизофренией ( $p = 0.02$ ). Полученные результаты свидетельствуют о наличии не соответствующей возрасту, значимо повышенной зависимости от авторитарных фигур (в частности, у больных шизофренией данной фигурой во многих случаях является мать), а также тенденции к установлению симбиотических отношений.

Компенсация достоверно преобладает у больных шизофренией, установленное значение находится в зоне значимости ( $p = 0.01$ ). Способ найти замену, зачастую при помощи фантазирования или присвоения черт другой личности, недобряземому пациентом импульсу носит патологический характер. В стремлении компенсаторно воздействовать на фрустрирующие обстоятельства пациент интенсивно теряет связь с действительностью.

Установлены достоверные различия по проекции как преобладающему механизму психологической защиты у группы больных шизофренией ( $p = 0.002$ ). Для больных шизофренией более свойственно приписывать собственные неприемлемые импульсы другим лицам. При мании преследования, благодаря проекции, на внешний мир переносится мазохистский компонент инстинктов больного шизофренией. Пациент косвенно, через преследователя, воспринимает инстинктивное намерение и мазохистически ориентированно его переживает.

Замещение достоверно ( $p = 0.03$ ) доминирует у больных шизофренией. Данный механизм характеризуется разрядкой подавленных эмоций посредством смещения на более безопасный для личности объект.

Также значимое преобладание в использовании интеллектуализации обнаружено в группе больных шизофренией ( $p = 0.04$ ). В основе преобладания лежит использование логических установок в качестве преодоления фрустрирующей ситуации (табл. 1).

Общая напряженность механизмов психологических защит достоверно ( $p = 0.002$ ) выше у

patients ( $p = 0.002$ ). For schizophrenic patients, it is more common to attribute their own unacceptable impulses to others. In the case of persecution mania, the masochistic component of the instincts of a patient with schizophrenia is transferred due to the projection to the outside world. The patient indirectly, through the pursuer, perceives instinctive intent and experiences it masochistically.

Substitution dominates reliably ( $p = 0.03$ ) in patients with schizophrenia. This mechanism is characterized by the release of repressed emotions by shifting to a more secure object for the person.

Also, a significant predominance in the use of intellectualization was found in the group of patients with schizophrenia ( $p = 0.04$ ). The prevalence is based on the use of logical aspects as a way of overcoming a frustrating situation (Table 1).

The overall intensity of psychological defense mechanisms is significantly ( $p = 0.002$ ) higher in patients with schizophrenia than in the relatively healthy group, which presumably indicates the presence of actual frustrating situations in the lives of patients (see Table 1).

The results obtained confirm that as the schizophrenia develops, and becomes chronic patients are more likely to use primitive and non-adaptive psychological defense mechanisms.

Results of the Family Environment Scale by R.H. Moos showed that in the comparison group family cohesion has high rates in 27 % of cases (4 people) and increased rates in 7 % (1 people), while in the group of patients with schizophrenia, high rates occur in 33 % of cases (5 people) and increased — in 20 % of cases (3 people). The data obtained may indicate the presence of different expressions of a sense of belonging to a family, ideas about care and assistance in the family in the group of patients with schizophrenia. High indicator demonstrates a fairly close family connection in patients with schizophrenia, which, in turn, may be due to the reaction of a patient with schizophrenia to care for him, a special attitude towards him in the family. Also, the reduced and low rates found in this group indicate a lack of communication with the family environment and, as a result, a loss of the sense of belonging to a family.

High rates of expressiveness in the comparison group were found in 13 % of respondents (2 people), increased rates — in 20 % (3 people). In the group of patients with schizophrenia, high rates were found in 13 % of cases (2 people), increased rates — in

**Таблица 1.** Сравнительный анализ защитных механизмов в исследуемых группах  
**Table 1.** Comparative analysis of protective mechanisms in the studied groups

Механизм / Mechanism	Основная группа (пациенты с шизофренией) The main group (patients with schizophrenia)		Группа сравнения (условно здоровые) The comparison group (relatively healthy patients)		p
	M	SD	M	SD	
Отрицание / Denial	6.87	3.33	4.53	2.23	0.03
Вытеснение / Repression	4.27	1.98	2.67	1.80	0.03
Регрессия / Regression	6.33	3.50	3.33	2.72	0.02
Компенсация / Compensation	4.20	2.54	1.73	1.71	0.01
Проекция / Projection	6.47	3.41	2.40	2.44	0.002
Замещение / Substitution	4.27	2.50	2.40	2.87	0.03
Интеллектуализация / Intellectualization	6.13	2.61	4.20	1.82	0.04
Реактивное образование / Reactive formation	5.60	2.23	4.47	2.97	0.11
Общая напряженность / Overall intensity	45.48	16.23	26.40	11.85	0.002

Примечание. М — средние значения; SD — стандартное отклонение.

Note. M — average values; SD — the standard deviation.

больных шизофренией, чем в группе условно здоровых, что предположительно свидетельствует о наличии актуальных фрустрирующих ситуаций в жизни пациентов (см. табл. 1).

Полученные результаты подтверждают, что по мере становления, развития и хронификации шизофрении пациенты в большей степени используют примитивные и неадаптивные механизмы психологической защиты.

Рассмотрение результатов опроса по методике «Шкала семейного окружения» R.H. Moos показало, что в группе сравнения сплоченность семьи имеет высокие показатели в 27 % случаев (4 чел.) и повышенные — в 7 % (1 чел.), в то время как в группе больных шизофренией высокие показатели встречаются в 33 % случаев (5 чел.) и повышенные — в 20 % случаев (3 чел.). Полученные данные могут свидетельствовать о наличии различной выраженности чувства принадлежности к семье, представлений о заботе и помощи в семье в группе больных шизофренией. Преобладающим является высокий показатель, что демонстрирует достаточно тесную семейную связь у больных шизофренией, что, в свою очередь, может быть следствием реакции больного шизофренией на уход за ним, особое отношение к нему в семье. Также отмеченные в данной группе пониженные и низкие показатели указывают на недостаточную связь с семейным окружением и, как следствие, потерю ощущения принадлежности к семье.

Высокие показатели экспрессивности в группе сравнения обнаружены у 13 % респондентов

33 % (5 people). Based on the data obtained, it can be assumed that in most families with a schizophrenic patient, it is allowed to act openly and express their feelings.

In the comparison group, high rates of conflict occur in 13 % of cases (2 people), increased rates — in 53 % (8 people), and low rates — in 7 % of cases (1 person). Increased rates of conflict in the family in patients with schizophrenia were found in 13 % of cases (2 people) and low rates — in 20 % (3 people). The relatively low rates in schizophrenic patients on this scale compared to relatively healthy respondents indicate that in the family environment of schizophrenic patients, the open expression of anger, aggression, and conflict interaction is less characteristic. The predominance of the conflict indicator ( $p = 0.002$ ) in the group of relatively healthy people indicates that they are more characteristic of an open expression of anger, aggression and conflicting relationships in the family.

Orientation to achievements in the family is typical for the comparison group: high rates were noted in 20 % of cases (3 people), elevated rates — in 13 % (2 people). In the group of patients with schizophrenia, high rates were recorded in 27 % of cases (4 people), elevated — in 20 % (3 people). Based on the results obtained, it can be assumed that in the family environment of schizophrenic patients, more importance is given to the importance of competition and achievements in various fields of activity.

(2 чел.), повышенные — у 20 % (3 чел.). В группе больных шизофренией высокие показатели встречаются в 13 % случаев (2 чел.), повышенные — в 33 % (5 чел.). Исходя из полученных данных можно предположить, что в большинстве семей с пациентом, имеющим диагноз «Шизофрения», разрешено открыто действовать и выражать свои чувства.

В группе сравнения высокие показатели конфликтности встречались в 13 % случаев (2 чел.), повышенные — в 53 % (8 чел.) и низкие — в 7 % случаев (1 чел.). Повышенные показатели конфликтности в семье в группе больных шизофренией установлены в 13 % случаев (2 чел.) и низкие в 20 % (3 чел.). Достаточно низкие показатели у больных шизофренией по данной шкале по сравнению с условно здоровыми респондентами свидетельствуют о том, что в семейном окружении больных шизофренией менее характерно открытое выражение гнева, агрессии и конфликтное взаимодействие в целом. Преобладание показателя конфликтности ( $p = 0.002$ ) в группе условно здоровых свидетельствует о том, что им более свойственны открытое выражение гнева, агрессии и конфликтные взаимоотношения в семье.

Ориентация на достижения в семье характерна для лиц группы сравнения: высокие показатели отмечены в 20 % случаев (3 чел.), повышенные — в 13 % (2 чел.). В группе больных шизофренией высокие показатели регистрировались в 27 % случаев (4 чел.), повышенные — в 20 % (3 чел.). Исходя из полученных результатов можно предположить, что в семейном окружении больных шизофренией в большей степени придают значение соревновательности и достижениям в различных сферах деятельности.

С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявлена обратная взаимосвязь между семейным положением больных шизофренией и защитным механизмом «вытеснение»: наличие семейных отношений, а именно брачных, вероятно, способствует формированию более зрелых психологических защит, вследствие присутствия партнера как эмоционально значимого объекта. Установлена взаимосвязь между уровнем независимости в семье у больных шизофренией и индексом напряженности психологического механизма «интеллектуализация»: стремление к самоактуализации, независимости и самостоятельности индивидов в семье приводит к дистанцированию от внутрисемейного взаимодействия. Подобные отношения в наименьшей степени обла-

Using the Spearman's rank correlation coefficient, an inverse relationship was found between the marital status of schizophrenic patients and the repression defense mechanism: family relationships, namely marriage, probably contribute to the formation of more mature psychological defenses, due to the presence of a partner as an emotionally significant object. The relationship between the level of independence in the family in schizophrenic patients and the index of intensity of the psychological mechanism "intellectualization" has been established: the desire for self-actualization and independence of individuals in the family leads to distancing from the intra-family interaction. Such relationships have the least degree of emotional closeness and as a result, the person prefers to respond to a frustrating situation, using abstract concepts and moving away from affective impulses.

Correlation analysis also revealed an inverse relationship between the repression defense mechanism and the level of organization in the family: the organization of the family system, its hierarchy, and control allow the least affected schizophrenic patients to resort to primitive psychological defense mechanisms. A direct relationship has also been revealed between the overall tension of defense mechanisms and ways to overcome a difficult situation. This relationship can be explained by the fact that in patients with schizophrenia, ways to overcome difficult situations are more adaptive due to the greatest severity of unresolved internal and external conflicts. Thus, patients with schizophrenia are able to use adaptive ways to overcome frustrating situations, provided that these situations are caused by great psychological stress. An inverse relationship between the substitution defense mechanism and the determination of the gender identity of schizophrenic patients has been revealed.

## CONCLUSION

It has been revealed that women with schizophrenia tend to have less pronounced feminine and more pronounced androgynous traits than women who are relatively healthy. Men with schizophrenia tend to have more androgynous and undifferentiated traits compared to relatively healthy ones. Also in patients with schizophrenia, in some cases, there is a distortion of gender identity. The intensity of defense mechanisms is significantly higher in patients with schizophrenia than in the comparison group. Open expression of anger, aggression, and conflict interaction is significantly less common

дают эмоциональной близостью, и, как следствие, индивид предпочитает реагировать на фрустрирующую ситуацию, используя абстрактные понятия и отдаляясь от аффективных импульсов. Корреляционный анализ также выявил обратную взаимосвязь между индексом напряженности психологического механизма «вытеснение» и уровнем организации в семье: организация семейной системы, ее иерархичность и контроль позволяют в наименьшей степени больным шизофренией прибегать к примитивным механизмам психологической защиты. Также установлена прямая взаимосвязь между общим напряжением психологических защит и способами преодоления трудной ситуации. Подобная взаимосвязь может быть объяснена тем, что у больных шизофренией способы преодоления трудных ситуаций являются более адаптивными в связи с наибольшей выраженностью неразрешенных внутренних и внешних конфликтов. Таким образом, пациенты с шизофренией способны использовать адаптивные способы преодоления фрустрирующих ситуаций, при условии, что данные ситуации вызваны большим психологическим напряжением. Выявлена обратная взаимосвязь между индексом напряженности психологического механизма «замещение» и определением гендерной идентичности пациентов с шизофренией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Короленко Ц.П., Шпикс Т.А. Особенности длительной психодинамической психотерапии пограничного личностного расстройства // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 3. С. 20–30.
2. Овчинников А.А., Климова И.Ю., Колосов Г.А. Перспективы использования сетевой теории психических расстройств // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 3. С. 80–87.
3. Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И. Социальное функционирование и качество жизни психически больных — важнейший показатель эффективности психиатрической помощи // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010. Т. 20, № 3. С. 73–74.
4. Антохин Е.Ю. Особенности когнитивных и социальных дисфункций у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом и подходы к их коррекции // *Вестн. Санкт-Петербургского гос. ун-та. Медицина*. 2011. № 1. С. 71–80.
5. Boulanger M., Dethier M., Gendre F., Blairy S. Identity in schizophrenia: a study of trait self-knowledge // *Psychiatry Res.* 2013. Vol. 209 (3). P. 367–374.
6. Rajkumar R.P. Gender identity disorder and schizophrenia: neurodevelopmental disorders with common causal mechanisms? // *Schizophr. Res. Treatment*. 2014. Vol. 214. ID 463757.
7. Овчинников А.А., Султанова А.Н., Хачикян Е.Р. Оценка факторов суицидального риска у мужчин,

in the family environment of patients with schizophrenia than in the comparison group.

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что на уровне тенденции женщины, больные шизофренией, обладают менее выраженными фемининными и более выраженными андрогинными чертами, чем женщины условно здоровые. У мужчин с шизофренией на уровне тенденции присутствуют андрогинные и недифференцированные черты, которые не отмечаются у мужчин условно здоровых. Также у пациентов с шизофренией в некоторых случаях наблюдается искажение гендерной идентичности. Индекс напряженности механизмов психологических защит достоверно выше у больных шизофренией, чем в группе сравнения. Для семейного окружения больных шизофренией достоверно менее свойственно открытое выражение гнева, агрессии и конфликтное взаимодействие, чем в группе сравнения.

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

## REFERENCES

1. Korolenko Ts.P., Shpiks T.A. (2018). Long-term psychodynamic psychotherapy features of borderline personality disorder. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 20–30.
2. Ovchinnikov A.A., Klimova I.Yu., Kolosov G.A. (2018). Prospects of application of the network theory of mental disorders. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 80–87.
3. Kiryanova E.M., Salnikova L.I. (2010). Psychiatric patients' social functioning and quality of life as an important indicator of mental health care effectiveness. *Social and Clinical Psychiatry*, 20, 3, 73–74.
4. Antokhin E.Yu. (2011). Cognitive and social dysfunction features of patients ill with schizophrenia with first psychotic episode and approaches to their correction. *Vestn. St. Petersburg University. The Medicine*, 1, 71–80.
5. Boulanger M., Dethier M., Gendre F., Blairy S. (2013). Identity in schizophrenia: a study of trait self-knowledge. *Psychiatry Res.*, 209, 3, 367–374.
6. Rajkumar R.P. (2014). Gender identity disorder: neurodevelopmental disorders with common causal mechanisms? *Schizophr. Res. Treatment*, 214, ID 463757.
7. Ovchinnikov A.A., Sultanova A.N., Khachikyan E.R. (2016). Assessment of suicidal risk factors at male patients with schizophrenia. *Medicine and Education in Siberia*, 3, 7.

- больных шизофренией // Медицина и образование в Сибири. 2016. № 3. С. 7.
8. Parnas J., Henriksen M.G. Disordered self in the schizophrenia spectrum: a clinical and research perspective // *Harv. Rev. Psychiatry*. 2014. Vol. 22 (5). P. 251–265.
  9. Seeman M.V. Travel risks for those with serious mental illness // *Int. J. Travel Med. Global Health*. 2016. Vol. 4. P. 76–81.
  10. Климова И.Ю., Овчинников А.А. Вопросы коррекции нейрокогнитивного дефицита при шизофрении коморбидной каннабиноидной зависимости // Медицина и образование в Сибири. 2015. № 6. С. 28.
  11. Royal B. Schizophrenia: nutrition and alternative treatment approaches // *Schizophr. Bull.* 2016. Vol. 42 (5). P. 1083–1085.
  12. Topor A., Ljungqvist I., Strandberg E.L. Living in poverty with severe mental illness coping with double trouble // *Nordic. Soc. Work Res.* 2016. Vol. 6. P. 201–210.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Овчинников Анатолий Александрович** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Султанова Аклима Накиповна** — канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Радченко Дарья Сергеевна** — студентка VI курса факультета социальной работы, клинической психологии и менеджмента ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Сычева Татьяна Юрьевна** — канд. пед. наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Климова Ирина Юрьевна** — ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Лобастов Роман Леонидович** — преподаватель кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Образец цитирования:** Овчинников А.А., Султанова А.Н., Радченко Д.С., Сычева Т.Ю., Климова И.Ю., Лобастов Р.Л. Особенности гендерной идентичности, защитных механизмов и семейного климата у больных шизофренией // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 1. С. 88–97.

8. Parnas J., Henriksen M.G. (2014). Disordered self in the spectrum: a clinical and research perspective. *Harv. Rev. Psychiatry*, 22, 5, 251–265.
9. Seeman M.V. (2016). Travel risks for those with serious mental illness. *Int. J. Travel Med. Global Health*, 4, 76–81.
10. Klimova I.Yu., Ovchinnikov A.A. (2015). Questions of correction of neurocognitive deficiency at schizophrenia of comorbide cannabinoid abuse. *Medicine and Education in Siberia*, 6, 28.
11. Royal B. (2016). Schizophrenia: nutrition and alternative treatment approaches. *Schizophr. Bull.*, 42, 5, 1083–1085.
12. Topor A., Ljungqvist I., Strandberg E.L. (2016). Living in poverty with severe mental illness trouble coping with double trouble. *Nordic. Soc. Work Res.*, 6, 201–210.

### ABOUT THE AUTHORS

**Ovchinnikov Anatoly Aleksandrovich** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

**Sultanova Aklima Nakipovna** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

**Radchenko Darya Sergeevna** — a sixth-year student at the Faculty of Social Work, Clinical Psychology and Management, Novosibirsk State Medical University.

**Sycheva Tatyana Yuryevna** — Cand. Sci. (Pedagog.), Associate Professor of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

**Klimova Irina Yuryevna** — Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

**Lobastov Roman Leonidovich** — Teacher of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

**Citation example:** Ovchinnikov A.A., Sultanova A.N., Radchenko D.S., Sycheva T.Yu., Klimova I.Yu., Lobastov R.L. (2019). Characteristics of gender identity, defense mechanisms and family climate in patients with schizophrenia. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 88–97.

## Изучение профилактического воздействия липидной фракции из морской зеленой водоросли *Ulva lactuca* на состав жирных кислот фосфолипидных фракций мембран эритроцитов

Кушнерова Н.Ф.<sup>1</sup>, Момот Т.В.<sup>2</sup>, Фоменко С.Е.<sup>1</sup>, Спрыгин В.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН (Владивосток)

<sup>2</sup>Дальневосточный федеральный университет (Владивосток)

## The study of the preventive effects of the lipid fraction from the marine green alga *Ulva lactuca* on the fatty acid composition of phospholipid fractions of erythrocyte membranes

Kushnerova N.F.<sup>1</sup>, Momot T.V.<sup>2</sup>, Fomenko S.E.<sup>1</sup>, Sprygin V.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute (Vladivostok)

<sup>2</sup>Far Eastern Federal University (Vladivostok)

### АННОТАЦИЯ

Приведены данные по изучению количественных характеристик жирных кислот в составе фосфолипидных фракций (фосфатидилхолин и фосфатидилэтанолламин) мембран эритроцитов при действии физического стресса (вертикальная фиксация крыс за дорсальную шейную складку). Показано появление новых молекулярных видов фосфолипидов в связи с увеличением в них насыщенных жирных кислот и снижением полиненасыщенных жирных кислот. При введении липидного комплекса из экстракта морской зеленой водоросли *Ulva lactuca* и коммерческого препарата «Эссенциале» в период стрессового воздействия отмечалось восстановление жирнокислотного спектра фосфолипидов эритроцитов. Действие липидного комплекса из *Ulva lactuca* оказалось более эффективным по сравнению с Эссенциале.

**Ключевые слова:** стресс, эритроциты, фосфолипиды, жирные кислоты, морская зеленая водоросль *Ulva lactuca*, Эссенциале.

### ABSTRACT

The data on the study of the quantitative characteristics of fatty acids in the phospholipid fractions (phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine) of erythrocyte membranes under the action of physical stress (vertical fixation of rats for the dorsal cervical fold) are presented. The appearance of new molecular types of phospholipids due to an increase in saturated fatty acids and a decrease in polyunsaturated fatty acids is shown. With the introduction of a lipid complex from the extract of marine green alga *Ulva lactuca* and the commercial drug "Essentiale" during the period of stress there was a recovery of the fatty acid spectrum of red blood cell phospholipids. The action of the lipid complex of *Ulva lactuca* was more effective than Essentiale.

**Keywords:** stress, erythrocytes, phospholipids, fatty acids, green marine alga *Ulva lactuca*, Essentiale.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время исследование возможности профилактики стрессовых нарушений является актуальной проблемой и одним из приори-

### INTRODUCTION

Currently, the study of the possibility of preventing stress disorders is an urgent problem and one of the priorities of modern pharmacology. Un-

Поступила 29.10.2018  
Принята 18.11.2018

\*Автор, ответственный за переписку  
Фоменко Светлана Евгеньевна: ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН. 690041, г. Владивосток, ул. Балтийская, 43.  
E-mail: sfomenko@poi.dvo.ru

Received 29.10.2018  
Accepted 18.11.2018

\*Corresponding author  
Fomenko Svetlana Evgenievna: V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute, 43, Baltiyskaya Str, Vladivostok, 690041, Russia.  
E-mail: sfomenko@poi.dvo.ru

тетных направлений современной фармакологии. При воздействии стрессовых факторов происходит выброс из надпочечников в кровь катехоламинов, при инактивации которых в печени цитохромом P-450 увеличивается индукция свободных супероксиданионов. Также образуются семихинонные радикалы адреналина и возрастает концентрация пероксил- и гидроксил-радикалов, инициирующих свободно-радикальные реакции [1]. При остром или хроническом воздействии стресса наступает предел прочности системы антиоксидантной защиты и запускается механизм перекисного окисления липидов [2], истощается резерв адаптации и формируется оксидативный стресс [3]. Нарушение антиоксидантной защиты оказывает влияние на липидную составляющую клеточных мембран [4]. Таким образом, возникает необходимость профилактики стрессовых нарушений.

Одним из путей такой профилактики является применение препаратов фосфолипидной природы и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), обладающих способностью к репарации мембранных структур, к которым, в частности, относится зарубежный препарат «Эссенциале». Однако из-за высокой стоимости он мало доступен для большей части населения. Поэтому необходим поиск отечественного природного сырья для разработки новых фармакологических средств данной направленности и особенно для их импортозамещения. Природные ресурсы Дальнего Востока предоставляют широкие возможности для их создания. Наиболее перспективным сырьем являются гидробионты морского происхождения, в частности, морские водоросли. Это большой самовозобновляемый сырьевой резерв, который в настоящее время в фармакологии не используется должным образом. Они служат богатым источником таких биологически активных соединений, как полисахариды, аминокислоты, минералы, витамины, липиды, пищевые волокна, полифенольные соединения и др. [5].

Из множества видов водорослей, произрастающих в Японском море, нами была выбрана *Ulva lactuca* L. (отдел *Chlorophyta* — зеленые водоросли, класс *Ulotrichophyceae*, порядок *Ulvales* — ульвовые). В талломе *Ulva (U.) lactuca* достаточно высокое содержание веществ липидной природы, при этом более 80 % из них — мембраноактивные компоненты (фосфолипиды и нейтральные липиды) [6]. Важным элементом фосфолипидной фракции являются ПНЖК семейства n-3 [7]. Таким образом, фосфолипиды и ПНЖК обуславливают фармакологическую ценность морских

водорослей. При воздействии стрессовых факторов происходит выброс катехоламинов из надпочечников в кровь, с последующей инактивацией в печени цитохромом P-450, что приводит к увеличению индукции свободных супероксиданионов. Также образуются семихинонные радикалы адреналина, что способствует возрастанию концентрации пероксил- и гидроксил-радикалов, инициирующих свободно-радикальные реакции [1]. В случае острого или хронического стресса достигаются пределы прочности антиоксидантной системы, и механизм перекисного окисления липидов [2] запускается, истощается резерв адаптации, формируется оксидативный стресс [3]. Нарушение антиоксидантной защиты оказывает влияние на липидную составляющую клеточных мембран [4]. Таким образом, возникает необходимость профилактики стрессовых нарушений.

Одним из путей такой профилактики является применение препаратов фосфолипидной природы и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), обладающих способностью к репарации мембранных структур, к которым, в частности, относится зарубежный препарат «Эссенциале». Однако из-за высокой стоимости он мало доступен для большей части населения. Поэтому необходим поиск отечественного природного сырья для разработки новых фармакологических средств данной направленности и особенно для их импортозамещения. Природные ресурсы Дальнего Востока предоставляют широкие возможности для их создания. Наиболее перспективным сырьем являются гидробионты морского происхождения, в частности, морские водоросли. Это большой самовозобновляемый сырьевой резерв, который в настоящее время в фармакологии не используется должным образом. Они служат богатым источником таких биологически активных соединений, как полисахариды, аминокислоты, минералы, витамины, липиды, пищевые волокна, полифенольные соединения и др. [5].

Одним из путей такой профилактики является применение препаратов фосфолипидной природы и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), обладающих способностью к репарации мембранных структур, к которым, в частности, относится зарубежный препарат «Эссенциале». Однако из-за высокой стоимости он мало доступен для большей части населения. Поэтому необходим поиск отечественного природного сырья для разработки новых фармакологических средств данной направленности и особенно для их импортозамещения. Природные ресурсы Дальнего Востока предоставляют широкие возможности для их создания. Наиболее перспективным сырьем являются гидробионты морского происхождения, в частности, морские водоросли. Это большой самовозобновляемый сырьевой резерв, который в настоящее время в фармакологии не используется должным образом. Они служат богатым источником таких биологически активных соединений, как полисахариды, аминокислоты, минералы, витамины, липиды, пищевые волокна, полифенольные соединения и др. [5].

Of the many types of algae which grow in the sea of Japan, we have chosen *Ulva lactuca* L. (division: *Chlorophyta* — green algae, class: *Ulotrichophyceae*, order: *Ulvales*). In the thallus of *Ulva (U.) lactuca* there is rather high content of lipid substances of nature, with more than 80 % of them are active membrane components (phospholipids and neutral lipids) [6]. An important element of the phospholipid fraction is n-3 PUFAs [7]. Thus, phospholipids and PUFAs determine the pharmacological value of marine hydrobionts. In this regard, the lipid fraction from the alcohol extract of *U. lactuca* thallus was patented by us as a drug having hepatoprotective activity (patent RU 2528898). However, the study of the extract from *U. lactuca*, as a possible stress protector, has not yet received proper development.

гидробионтов. В связи с этим липидная фракция из спиртового экстракта таллома *U. lactuca* была нами запатентована как средство, обладающее гепатопротекторной активностью (патент RU 2528898). Однако изучение экстракта из *U. lactuca*, как возможного стресс-протектора, до настоящего времени не получило должного развития.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение профилактического влияния липидной фракции, выделенной из водно-спиртового экстракта таллома морской водоросли *U. lactuca*, на состав жирных кислот фосфолипидных фракций мембран эритроцитов крыс в условиях острого стресса.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы водоросли *U. lactuca* собирали в летний период в бухте Алексева (остров Попова, залив Петра Великого, Японское море), тщательно очищали от эпифитов, небольших беспозвоночных и частиц песка, промывали морской, затем дистиллированной водой. После этого отжимали и погружали в кипящую воду на 2 мин для инактивации ферментов. Высушенный при  $t < 50^\circ\text{C}$  таллом измельчали с помощью лабораторной мельницы до размеров частиц 0.5–1 мм и экстрагировали 70% этиловым спиртом в соотношении сырье : экстрагент 1 : 2 (по объему). Выборка водорослей составляла 10 талломов.

Для выделения липидной составляющей и исследования ее состава экстракт предварительно освобождали от спирта путем упаривания на роторном испарителе при температуре не выше  $37^\circ\text{C}$ . Полученную маслообразную массу экстрагировали смесью хлороформ : метанол (1 : 2 по объему) в соответствии с общепринятым методом для выделения липидов из растительного и животного сырья [8]. Для разделения фаз к экстракту добавляли раствор хлористого натрия (0.73%) в количестве 20 % от объема. После разделения фаз хлороформный слой, содержащий липиды, отделяли на делительной воронке и упаривали на роторном испарителе до отсутствия запаха хлороформа. Суммарное содержание общих липидов в экстракте составляло 16.70 мг/мл, из которых более 80 % — нейтральные липиды и около 12 % — фосфолипиды. Среди нейтральных липидов преобладали триацилглицерины, холестерин, свободные жирные кислоты, их содержание составляло в среднем 12–30 % от общего количества нейтральных липидов. Фосфолипидный состав характеризовался наличием фосфатидилхолина, фосфатидилэ-

## AIM OF THE RESEARCH

Study of the prophylactic effect of the lipid fraction isolated from an aqueous-alcoholic extract of thallus of the *U. lactuca* seaweed on the fatty acid composition of phospholipid fractions of rat erythrocyte membranes under conditions of acute stress.

## MATERIALS AND METHODS

*U. lactuca* alga samples were collected in the summer period in Alekseev Bay (Popov Island, Peter the Great Bay, Sea of Japan), thoroughly cleaned of epiphytes, small invertebrates and sand particles, washed with sea water, then with distilled water. After that, they were pressed and immersed in boiling water for 2 min to inactivate the enzymes. Dried at  $t < 50^\circ\text{C}$ , the thallus was crushed using a laboratory mill to a particle size of 0.5–1 mm and extracted with 70% ethanol in the ratio of raw material: extractant 1 : 2 (by volume). The selection of algae was 10 thalli.

To isolate the lipid component and study its composition, the extract was previously released from alcohol by evaporation on a rotary evaporator at a temperature not exceeding  $37^\circ\text{C}$ . The resulting oily mass was extracted with a mixture of chloroform and methanol (1 : 2 by volume) in accordance with the conventional method for the isolation of lipids from plant and animal raw materials [8]. To separate the phases, a sodium chloride solution (0.73%) was added to the extract in an amount of 20 % of the volume. After separation phase, the chloroform layer containing lipids was separated on a separating funnel and evaporated on a rotary evaporator until there was no chloroform odor. The total content of total lipids in the extract was 16.70 mg/ml, of which more than 80 % — neutral lipids and about 12 % — phospholipids. Among the neutral lipids were dominated by triacylglycerols, cholesterol, free fatty acids, their content was on average 12–30 % of the total number of neutral lipids. Phospholipid composition was characterized by the presence of phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylinositol, phosphatidylserine, phosphatidic acid, phosphatidylglycerol. It is important to note that the phospholipid fraction contains a high content of n-3 PUFAs (more than 50 % of the total amount of fatty acids). Standardization of the extract from *Ulva* was carried out according to the total lipid content, the dose of the injected drug was calculated in milligrams of total lipids per 1 kg of animal weight.

таноламина, фосфатидилинозита, фосфатидилсерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилглицерина. Важно отметить, что в составе фосфолипидной фракции было высокое содержание ПНЖК семейства n-3 (более 50 % от общей суммы жирных кислот). Стандартизацию экстракта из ульвы проводили по суммарному содержанию липидов, дозу вводимого препарата рассчитывали в миллиграммах общих липидов на 1 кг массы животного.

Эксперимент проводили на крысах-самцах линии «Вистар» массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария на стандартном рационе питания. Экспериментальный физический стресс моделировали путем вертикальной фиксации животных за дорсальную шейную складку на 24 ч. Контрольные животные содержались в стандартных условиях вивария. В ходе исследования были выделены четыре группы животных по 10 крыс в каждой: 1-я группа — контроль (интактные); 2-я группа — вертикальная фиксация («чистый» стресс); 3-я группа — вертикальная фиксация + липидный комплекс из экстракта ульвы; 4-я группа — вертикальная фиксация + Эссенциале. Крыс выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Исследование одобрено Комиссией по вопросам этики Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева ДВО РАН.

Полученный липидный комплекс из экстракта ульвы вводили в количестве 0.4 мл на крысу массой 200 г; этот комплекс содержал 16 мг общих липидов, что соответствует известной дозе препарата сравнения Эссенциале (полиненасыщенный фосфатидилхолин соевых бобов производства «Рон-Пуленк Рорер», Германия) (80 мг/кг) в экспериментальных исследованиях на животных [9]. Животные из группы «чистого» стресса получали дистиллированную воду в объеме, равном объему вводимых препаратов.

Эритроциты выделяли общепринятым методом центрифугирования [10]. Для получения мембранной массы эритроциты вносили в дистиллированную воду, где происходил их полный гемолиз. Экстракты общих липидов из мембран эритроцитов готовили по методу J. Folch et al. [8]. Фракционное разделение фосфолипидов осуществляли методом двумерной микротонкослойной хроматографии [11]. Фракции фосфолипидов (фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин) элюировали с пластинки и растворяли в хлоро-

The experiment was carried out on male Wistar rats weighting 180–200 g, contained in standard vivarium conditions on a standard diet. Experimental physical stress was modeled by vertical fixation of animals behind the dorsal cervical fold for 24 hours. Control animals were kept in standard vivarium conditions. The study identified four groups of animals of 10 rats each: group 1 — control (intact); group 2 — vertical fixation (“pure” stress); group 3 — vertical fixation + lipid complex of Ulva extract; group 4 — vertical fixation + Essentiale. Rats were removed from the experiment by decapitation under light ether anesthesia in compliance with the rules and international recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986). The study was approved by the ethics Commission of V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute.

The resulting lipid complex from the extract of the Ulva was introduced in the amount of 0.4 ml per rat weighting 200 g; this complex contained 16 mg of total lipids, which corresponds to a known dose of the reference drug Essentiale (polyunsaturated phosphatidylcholine soybeans manufactured by “Rhône-Poulenc Rorer Pharmaceuticals”, Germany) (80 mg/kg) in animal studies [9]. Animals from the group 2 received distilled water in a volume equal to the volume of injected drugs.

Erythrocytes were isolated by conventional centrifugation [10]. To obtain the membrane mass, erythrocytes were introduced into distilled water, where their complete hemolysis took place. Extracts of total lipids from erythrocyte membranes were prepared by J. Folch et al. [8]. Fractional separation of phospholipids was performed by two-dimensional thin layer chromatography [11]. Fractions of phospholipids (phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine) were eluted from the plate and dissolved in chloroform, then subjected to methanolysis with acetyl chloride [12]. Fatty acid ethers were analyzed on a gas chromatograph “LHM-2000-05” (Russia) with a flame ionization detector. Fatty acids were identified in two ways: by comparing the retained volumes in the studied mixture and using domestic standard preparations of methyl ethers of fatty acids ( $C_{16}$ – $C_{24}$ ). Quantitative data were processed using the statistical package “GraphPad InStat 3.0” (GraphPad Software Inc., USA, 2005) with a built-in procedure to verify that the sample complies with the law of normal distribution. To determine the statistical significance of the differ-

форме, затем подвергали метанолизу с хлористым ацетилом [12]. Эфиры жирных кислот анализировали на газовом хроматографе «ЛХМ-2000-05» (Россия), с пламенно-ионизационным детектором. Жирные кислоты идентифицировали двумя способами: путем сравнения удерживаемых объемов в исследуемой смеси и с помощью отечественных стандартных препаратов метиловых эфиров жирных кислот ( $C_{16}$ – $C_{24}$ ). Количественные данные обрабатывали с использованием статистического пакета GraphPad InStat 3.0 (GraphPad Software Inc., USA, 2005) со встроенной процедурой проверки соответствия выборки закону нормального распределения. Для определения статистической значимости различий в зависимости от параметров распределения использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента или непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследован состав жирных кислот фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина как основных структурных компонентов мембран эритроцитов. В жирнокислотном спектре этих фракций после стрессового воздействия во 2-й группе отмечалось высокое содержание насыщенных жирных кислот (табл. 1, 2). Так, количество миристиновой кислоты было на 21 % ( $p < 0.01$ ) выше по сравнению с группой контроля, пальмитиновой кислоты – на 15 % ( $p < 0.001$ ), а стеариновой кислоты – на 9 % ( $p < 0.05$ ). Эти изменения обусловили увеличение суммы насыщенных жирных кислот до 50 % (в группе контроля – 43 %). Среди моноеновых жирных кислот следует отметить увеличение количества пальмитолеиновой кислоты на 7 % ( $p < 0.05$ ). В ряду полиненасыщенных жирных кислот семейства *n*-6 влияние стресса сопровождалось снижением содержания линолевой кислоты на 11 % ( $p < 0.01$ ) и арахидоновой кислоты – на 25 % ( $p < 0.001$ ). В ряду жирных кислот семейства *n*-3 уменьшалось количество линоленовой кислоты на 14 % ( $p < 0.001$ ), эйкозапентаеновой – на 15 % ( $p < 0.001$ ) и докозагексаеновой – на 18 % ( $p < 0.001$ ). В связи с этими изменениями сумма ненасыщенных жирных кислот снизилась до 51 % (в группе контроля – 57 %), а индекс насыщенности вырос до 0.96 (в группе контроля – 0.75).

Количественные характеристики жирных кислот в составе фосфатидилэтаноламина эритроцитарных мембран крыс после стрессового воздействия (2-я группа) также отличались от аналогичных показателей в контрольной группе (см. табл. 2). Так, количество миристиновой кис-

ences depending on the distribution parameters, the parametric Student's *t*-test or the nonparametric Mann – Whitney *U*-test were used.

## RESULTS AND DISCUSSION

The composition of fatty acids phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine as the main structural components of erythrocyte membranes was studied. In the fatty acid spectrum of these fractions after stress exposure in group 2 high content of saturated fatty acids was noted (Table 1, 2). Thus, the amount of myristic acid was 21 % ( $p < 0.01$ ) higher compared to the control group, palmitic acid – 15 % ( $p < 0.001$ ), and stearic acid – 9 % ( $p < 0.05$ ). These changes led to an increase in the amount of saturated fatty acids to 50 % (in the control group – 43 %). Among monoenic fatty acids an increase in the amount of palmitoleic acid by 7 % ( $p < 0.05$ ) should be noted. Among the polyunsaturated fatty acids of the *n*-6 family, the effect of stress was accompanied by a decrease in the content of linoleic acid by 11 % ( $p < 0.01$ ) and arachidonic acid by 25 % ( $p < 0.001$ ). Among fatty acids of the *n*-3 family, the amount of linolenic acid decreased by 14 % ( $p < 0.001$ ), eicosapentaenoic acid – by 15 % ( $p < 0.001$ ) and docosahexaenoic acid – by 18 % ( $p < 0.001$ ). Due to these changes, the amount of unsaturated fatty acids decreased to 51 % (in the control group – 57 %), and the saturation index increased up to 0.96 (in the control group – 0.75).

The quantitative characteristics of fatty acids in the phosphatidylethanolamine composition of rat erythrocyte membranes after stress exposure (group 2) also differed from those in the control group (see Table 2). Thus, the amount of myristic acid increased by 12 % ( $p < 0.01$ ), palmitic acid – by 10 % ( $p < 0.01$ ), stearic acid – by 18 % ( $p < 0.001$ ). In this regard, the amount of saturated fatty acids increased up to 56 % (in the control group – 50 %). Among monoenic fatty acids, palmitoleic acid increased by 22 % ( $p < 0.001$ ). Among the polyunsaturated fatty acids of the *n*-6 family, the amount of linoleic acid was reduced by 14 % ( $p < 0.01$ ), arachidonic acid – by 10 % ( $p < 0.001$ ). Among the polyunsaturated fatty acids of the *n*-3 family, the content of linolenic acid decreased by 20 % ( $p < 0.001$ ) relative to control, eicosapentaenoic acid – by 29 % ( $p < 0.001$ ), and docosahexaenoic acid – by 49 % ( $p < 0.001$ ). The amount of saturated fatty acids was 56 % (in the control group – 50 %), and unsaturated – 44 % (in the control group – 50 %), which led to an increase in the saturation index to 1.27 (in the control group – 1.00). Thus, in the blood serum of rats after

**Таблица 1.** Содержание основных видов жирных кислот в фосфатидилхолине эритроцитарных мембран крыс при стрессе и коррекции липидным комплексом из экстракта ульвы и Эссенциале, % от суммы всех жирных кислот ( $M \pm m$ )

**Table 1.** The content of the main types of fatty acids in phosphatidylcholine of rat erythrocyte membranes under stress and correction by lipid complex from *Ulva* extract and Essentiale, % of the total of all fatty acids ( $M \pm m$ )

Жирные кислоты Fatty acids	1-я группа (контроль) Group 1 (control)	2-я группа («чистый» стресс) Group 2 ("pure" stress)	3-я группа (стресс + липиды ульвы) Group 3 (stress + <i>Ulva</i> lipids)	4-я группа (стресс + Эссенциале) Group 4 (stress + Essentiale)
14:0	1.16 ± 0.07	1.40 ± 0.05 <sup>2</sup>	1.20 ± 0.06 <sup>c</sup>	1.38 ± 0.03 <sup>2</sup>
16:0	27.75 ± 0.72	31.79 ± 0.64 <sup>3</sup>	27.81 ± 0.77 <sup>c</sup>	28.76 ± 0.68 <sup>b</sup>
18:0	14.16 ± 0.39	15.44 ± 0.41 <sup>1</sup>	14.12 ± 0.37 <sup>a</sup>	14.88 ± 0.51 <sup>a</sup>
16:1	2.13 ± 0.05	2.28 ± 0.03 <sup>1</sup>	2.07 ± 0.03 <sup>c</sup>	2.30 ± 0.04 <sup>1, c</sup>
18:1	18.70 ± 0.75	19.10 ± 0.61	18.43 ± 0.68 <sup>a</sup>	19.00 ± 0.62
18:2 n-6	19.05 ± 0.47	17.00 ± 0.36 <sup>2</sup>	19.15 ± 0.54 <sup>b</sup>	18.28 ± 0.46
20:4 n-6	11.85 ± 0.46	8.90 ± 0.31 <sup>3</sup>	11.47 ± 0.50 <sup>c</sup>	10.79 ± 0.38 <sup>c</sup>
18:3 n-3	1.20 ± 0.03	1.03 ± 0.02 <sup>3</sup>	1.28 ± 0.04 <sup>c</sup>	1.00 ± 0.02 <sup>3</sup>
20:5 n-3	1.24 ± 0.02	1.06 ± 0.04 <sup>3</sup>	1.49 ± 0.03 <sup>a</sup>	1.14 ± 0.02 <sup>1</sup>
22:6 n-3	2.76 ± 0.04	2.00 ± 0.03 <sup>3</sup>	2.98 ± 0.05 <sup>c</sup>	2.47 ± 0.03 <sup>3, c</sup>

Примечания: 1) 14:0 — миристиновая, 16:0 — пальмитиновая, 16:1 — пальмитолеиновая, 18:0 — стеариновая, 18:1 — олеиновая, 18:2 — линолевая, 18:3 — линоленовая, 20:4 — арахидоновая, 20:5 — эйкозапентаеновая, 22:6 — докозагексаеновая жирные кислоты; 2) здесь и в табл. 2 различия статистически значимы: при <sup>1</sup> $p < 0.05$ , <sup>2</sup> $p < 0.01$ , <sup>3</sup> $p < 0.001$  — по сравнению со 2-й группой; при <sup>a</sup> $p < 0.05$ , <sup>b</sup> $p < 0.01$ , <sup>c</sup> $p < 0.001$  — по сравнению с контролем; при <sup>1</sup> $p < 0.05$ , <sup>2</sup> $p < 0.01$ , <sup>3</sup> $p < 0.001$  — по сравнению с контролем; при <sup>a</sup> $p < 0.05$ , <sup>b</sup> $p < 0.01$ , <sup>c</sup> $p < 0.001$  — по сравнению с контролем.

Notes: 1) 14:0 — myristic, 16:0 — palmitic, 16:1 — palmitoleic, 18:0 — stearic, 18:1 — oleic, 18:2 — linoleic, 18:3 — linolenic, 20:4 — arachidonic, 20:5 — eicosapentaenoic, 22:6 — docosahexaenoic fatty acids; 2) in Table 1 and Table 2 differences are statistically significant: at <sup>1</sup> $p < 0.05$ , <sup>2</sup> $p < 0.01$ , <sup>3</sup> $p < 0.001$  — compared to the control; at <sup>a</sup> $p < 0.05$ , <sup>b</sup> $p < 0.01$ , <sup>c</sup> $p < 0.001$  — compared to group 2.

лоты увеличилось на 12 % ( $p < 0.01$ ), пальмитиновой кислоты — на 10 % ( $p < 0.01$ ), стеариновой кислоты — на 18 % ( $p < 0.001$ ). В связи с этим сумма насыщенных жирных кислот выросла до 56 % (в группе контроля — 50 %). Среди моноеновых жирных кислот отмечалось увеличение количества пальмитолеиновой кислоты на 22 % ( $p < 0.001$ ). В ряду полиненасыщенных жирных кислот семейства n-6 количество линолевой кислоты было снижено на 14 % ( $p < 0.01$ ), арахидоновой кислоты — на 10 % ( $p < 0.001$ ). В ряду полиненасыщенных жирных кислот семейства n-3 содержание линоленовой кислоты снизилось на 20 % ( $p < 0.001$ ) относительно контроля, эйкозапентаеновой кислоты — на 29 % ( $p < 0.001$ ), а докозагексаеновой кислоты — на 49 % ( $p < 0.001$ ). Сумма насыщенных жирных кислот составила 56 % (в группе контроля — 50 %), а ненасыщенных — 44 % (в группе контроля — 50 %), что обусловило повышение индекса насыщенности до 1.27 (в группе контроля — 1.00). Таким образом, в сыворотке крови крыс после стрессового воздействия происходит изменение молекулярных видов фосфолипидов в сторону большей насыщенности, чем у контрольных животных.

При профилактическом введении комплекса липидов ульвы в период стрессового воздействия количественные характеристики жирных кислот

stress there is a change in the molecular species of phospholipids in the direction of greater saturation than in control animals.

When prophylactic introduction of the complex of *Ulva* lipids during the period of stress, the quantitative characteristics of fatty acids in the composition of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine of erythrocyte membranes did not differ from the control values, whereas the introduction of Essentiale revealed statistically significant differences (see Table 1, 2). Thus, in the composition of phosphatidylcholine in group 4, the content of myristic acid increased by 19 % ( $p < 0.01$ ) and palmitoleic acid — by 8 % ( $p < 0.05$ ) compared with the control group. Among the polyunsaturated fatty acids of the n-3 family, there was a significant decrease in the content of linolenic acid by 17 % ( $p < 0.001$ ), eicosapentaenoic acid by 8 % ( $p < 0.05$ ) and docosahexaenoic acid by 11 % ( $p < 0.001$ ). As part of phosphatidylethanolamine relative to the control group, the content of myristic acid increased (by 8 %,  $p < 0.05$ ) and the content of fatty acids of the n-3 family decreased: linolenic acid — by 14 % ( $p < 0.001$ ), eicosapentaenoic acid — by 17 % ( $p < 0.001$ ), docosahexaenoic acid — by 19 % ( $p < 0.001$ ).

**Таблица 2.** Содержание основных видов жирных кислот в фосфатидилэтанолamine эритроцитарных мембран крыс при стрессе и коррекции липидным комплексом из ульвы и Эссенциале, в % от суммы всех жирных кислот ( $M \pm m$ )

**Table 2.** The content of the main types of fatty acids in phosphatidylethanolamine of rat erythrocyte membranes under stress and correction by lipid complex from Ulva extract and Essentiale, % of the total of all fatty acids ( $M \pm m$ )

Жирные кислоты Fatty acids	1-я группа (контроль) Group 1 (control)	2-я группа («чистый» стресс) Group 2 (“pure” stress)	3-я группа (стресс + липиды ульвы) Group 3 (stress + Ulva lipids)	4-я группа (стресс + Эссенциале) Group 4 (stress + Essentiale)
14:0	1.30 ± 0.03	1.45 ± 0.03 <sup>2</sup>	1.36 ± 0.03 <sup>a</sup>	1.40 ± 0.03 <sup>1</sup>
16:0	30.64 ± 0.47	33.79 ± 0.68 <sup>2</sup>	30.38 ± 0.74 <sup>b</sup>	31.57 ± 0.66 <sup>a</sup>
18:0	17.95 ± 0.50	21.13 ± 0.50 <sup>3</sup>	17.65 ± 0.58 <sup>c</sup>	18.37 ± 0.48 <sup>c</sup>
16:1	4.11 ± 0.07	5.00 ± 0.07 <sup>3</sup>	4.18 ± 0.12 <sup>c</sup>	4.03 ± 0.07 <sup>c</sup>
18:1	8.61 ± 0.38	9.54 ± 0.26 <sup>1</sup>	8.60 ± 0.32 <sup>a</sup>	8.31 ± 0.30 <sup>b</sup>
18:2 n-6	8.00 ± 0.33	6.86 ± 0.30 <sup>1</sup>	8.03 ± 0.44 <sup>a</sup>	8.11 ± 0.26 <sup>b</sup>
20:4 n-6	22.88 ± 0.65	18.27 ± 0.37 <sup>3</sup>	22.85 ± 0.63 <sup>c</sup>	22.84 ± 0.59 <sup>c</sup>
18:3 n-3	1.40 ± 0.04	1.12 ± 0.04 <sup>3</sup>	1.69 ± 0.11 <sup>c</sup>	1.20 ± 0.03 <sup>3</sup>
20:5 n-3	1.21 ± 0.03	0.86 ± 0.02 <sup>3</sup>	1.26 ± 0.04 <sup>c</sup>	1.00 ± 0.03 <sup>3, b</sup>
22:6 n-3	3.90 ± 0.07	1.98 ± 0.05 <sup>3</sup>	4.00 ± 0.22 <sup>c</sup>	3.17 ± 0.08 <sup>3, c</sup>

в составе фосфатидилхолина и фосфатидилэтанолamina мембран эритроцитов не отличались от контрольных значений, тогда как при введении Эссенциале были выявлены статистически достоверные различия (см. табл. 1, 2). Так, в составе фосфатидилхолина в 4-й группе содержание миристиновой кислоты повысилось на 19 % ( $p < 0.01$ ) и пальмитолеиновой кислоты — на 8 % ( $p < 0.05$ ) по сравнению с группой контроля. В ряду полиненасыщенных жирных кислот семейства n-3 отмечалось достоверно снижение содержания линоленовой кислоты на 17 % ( $p < 0.001$ ), эйкозапентаеновой кислоты — на 8 % ( $p < 0.05$ ) и докозагексаеновой кислоты — на 11 % ( $p < 0.001$ ). В составе фосфатидилэтанолamina относительно группы контроля возросло содержание миристиновой кислоты (на 8 %,  $p < 0.05$ ) и снизилось содержание жирных кислот семейства n-3: линоленовой кислоты — на 14 % ( $p < 0.001$ ), эйкозапентаеновой кислоты — на 17 % ( $p < 0.001$ ), докозагексаеновой кислоты — на 19 % ( $p < 0.001$ ).

При сравнении содержания жирных кислот при введении липидного комплекса из экстракта ульвы и Эссенциале (3-я и 4-я группы) с таковыми во 2-й группе («чистый» стресс) отмечались статистически достоверные различия по всем исследованным показателям, однако в зависимости от введенного препарата проявлялась разная степень выраженности. Так, при введении липидов ульвы и Эссенциале в составе фосфатидилхолина снижалось содержание миристиновой кислоты на 14 % ( $p < 0.001$ ) и 2 % соответственно, а также пальмитолеиновой кислоты — на 13 % ( $p < 0.001$ ) и 10 % ( $p < 0.01$ ) соответственно, стеариновой кис-

When comparing the content of fatty acids in the introduction of lipid complex consisting of Ulva extract and Essentiale (group 3 and 4) with those in group 2 (“pure” stress) there were statistically significant differences in all studied parameters, but depending on the drug injected, a different degree of severity was manifested. Thus, with the introduction of Ulva lipids and Essentiale of phosphatidylcholine, the content of myristic acid decreased by 14 % ( $p < 0.001$ ) and 2 % respectively, as well as palmitic acid — by 13 % ( $p < 0.001$ ) and 10 % ( $p < 0.01$ ) respectively, stearic acid — by 9 % ( $p < 0.001$ ) and 4 % respectively. Among monoenic fatty acids, palmitoleic acid decreased by 9 % ( $p < 0.001$ ) and increased by 1 % with the introduction of Essentiale. In the number of fatty acids of the n-6 family, the amount of linoleic acid increased by 13 % ( $p < 0.01$ ) with the introduction of Ulva lipids, and with the introduction of Essentiale — by 8 % ( $p < 0.05$ ). The content of arachidonic acid was higher than that at “pure” stress by 29 % ( $p < 0.001$ ) in group 3 and by 21 % ( $p < 0.001$ ) in group 4. Among the fatty acids of the n-3 family an increase in linolenic acid in group 3 by 24 % ( $p < 0.001$ ) and in group 4 by 9 % should be noted. The amount of eicosapentaenoic acid increased by 41 % ( $p < 0.001$ ) with the introduction of Ulva lipids and by 8 % with the introduction of Essentiale. Attention is drawn to the increase in the amount of eicosapentaenoic acid by 49 % ( $p < 0.001$ ) in group 3 and 24 % ( $p < 0.001$ ) in group 4.

The content of myristic acid in phosphatidylethanolamine in comparison with group 2 decreased

лоты — на 9 % ( $p < 0.001$ ) и 4 % соответственно. В ряду моноеновых жирных кислот отмечалось снижение пальмитолеиновой кислоты на 9 % ( $p < 0.001$ ) и повышение на 1 % при введении Эссенциале. В ряду жирных кислот семейства n-6 количество линолевой кислоты возросло на 13 % ( $p < 0.01$ ) при введении липидов ульвы, а при введении Эссенциале — на 8 % ( $p < 0.05$ ). Содержание арахидоновой кислоты было выше, чем такое при «чистом» стрессе на 29 % ( $p < 0.001$ ) в 3-й группе и на 21 % ( $p < 0.001$ ) в 4-й группе. В ряду жирных кислот семейства n-3 следует отметить увеличение в 3-й группе линоленовой кислоты на 24 % ( $p < 0.001$ ), а в 4-й группе — на 9 %. Количество эйкозапентаеновой кислоты выросло на 41 % ( $p < 0.001$ ) при введении липидов ульвы и на 8 % при введении Эссенциале. Обращает на себя внимание увеличение количества эйкозапентаеновой кислоты на 49 % ( $p < 0.001$ ) в 3-й группе и на 24 % ( $p < 0.001$ ) в 4-й группе.

В составе фосфатидилэтаноламина содержание миристиновой кислоты по сравнению со 2-й группой снизилось на 6 % ( $p < 0.05$ ) при введении липидов ульвы и на 3 % — Эссенциале. Содержание пальмитиновой и стеариновой кислот, а также моноеновых кислот при введении липидов ульвы упало в среднем на 10–16 % ( $p < 0.01$ ), тогда как при введении Эссенциале — на 13–19 % ( $p < 0.01$  (0.001)). В ряду жирных кислот семейства n-6 при введении липидов ульвы достоверно было выше содержание линолевой (на 17 %,  $p < 0.05$ ) и арахидоновой (на 25 %,  $p < 0.001$ ) кислот, тогда как при введении Эссенциале их содержание возросло на 10 и 18 % ( $p < 0.001$ ) соответственно. В ряду жирных кислот семейства n-3 следует отметить увеличение содержания линоленовой кислоты на 51 % ( $p < 0.001$ ), эйкозапентаеновой кислоты — на 47 % ( $p < 0.001$ ) и докозагексаеновой кислоты — на 99 % ( $p < 0.001$ ) при введении липидов ульвы по сравнению с аналогичными значениями при «чистом» стрессе, тогда как при введении Эссенциале содержание этих кислот увеличилось на 7, 16 и 60 % ( $p < 0.001$ ) соответственно. Сумма насыщенных жирных кислот в фосфатидилхолине при введении липидов ульвы составляла 43 %, ненасыщенных жирных кислот — 57 %, индекс насыщенности — 0.75; при введении Эссенциале сумма насыщенных жирных кислот — 45 %, ненасыщенных жирных кислот — 55 %, индекс насыщенности — 0.82. Сумма насыщенных жирных кислот в составе фосфатидилэтаноламина при введении липидов ульвы составляла 49 %, ненасыщенных жирных кислот — 51 %, индекс насыщенности — 0.96; при введении Эссенциале сумма насыщен-

by 6 % ( $p < 0.05$ ) with the introduction of Ulva lipids and by 3 % — Essentiale. The content of palmitic and stearic acids as well as monoenoic acids fell by an average of 10–16 % ( $p < 0.01$ ) with the introduction of Ulva lipids, while with the introduction of Essentiale — by 13–19 % ( $p < 0.01$  (0.001)). In a number of fatty acids of the n-6 family the content of linoleic (17 %,  $p < 0.05$ ) and arachidonic (25 %,  $p < 0.001$ ) acids was significantly higher with the introduction of Ulva lipids, whereas with the introduction of Essentiale their content increased by 10 and 18 % ( $p < 0.001$ ) respectively. Among the fatty acids of the n-3 family an increase in the content of linolenic acid by 51 % ( $p < 0.001$ ), eicosapentaenoic acid — by 47 % ( $p < 0.001$ ) and docosahexaenoic acid — by 99 % ( $p < 0.001$ ) with the introduction of Ulva lipids compared to similar values with “pure” stress, whereas with the introduction of Essentiale the content of these acids increased by 7, 16 and 60 % ( $p < 0.001$ ) respectively. The sum of saturated fatty acids in phosphatidylcholine with the introduction of Ulva lipids was 43 %, unsaturated fatty acids — 57 %, saturation index — 0.75; when injected Essentiale amount of saturated fatty acids — 45 %, unsaturated fatty acids — 55 %, saturation index — 0.82. The amount of saturated fatty acids in phosphatidylethanolamine with the introduction of Ulva lipids was 49 %, unsaturated fatty acids — 51 %, saturation index — 0.96; with the introduction of Essentiale amount of saturated fatty acids — 53 %, unsaturated fatty acids — 47 %, saturation index — 1.13.

Under the experimental model of stress exposure (vertical fixation of animals for dorsal cervical fold (physical stress)), there is a violation of the ratio of fatty acids in the phospholipid fractions of erythrocyte membranes. The growth of saturated fatty acids is due to their synthesis from acetyl-CoA, which is formed in excess under stress as a result of lipolysis activation in adipose tissue [13]. At the same time, during stress, inhibition of elongases and desaturases of fatty acids occurs, resulting in reduced synthesis of polyunsaturated fatty acids, which leads to a deficiency of arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic fatty acids in the composition of phospholipids [14]. Redistribution of fatty acids in the membrane of erythrocytes under stress involves changes in its physical and chemical properties, permeability, lability and complexity of the passage of the erythrocyte in the microvasculature. It is known that under the influence of chemical stress, new molecular types of phospholipids appear in erythrocyte membranes [14]. Apparently, similar meta-

ных жирных кислот — 53 %, ненасыщенных жирных кислот — 47 %, индекс насыщенности — 1.13.

В условиях экспериментальной модели стрессового воздействия (вертикальная фиксация животных за дорсальную шейную складку (физический стресс)) происходит нарушение соотношения жирных кислот в составе фосфолипидных фракций мембран эритроцитов. Рост насыщенных жирных кислот обусловлен их синтезом из ацетил-КоА, который в избытке образуется при стрессе в результате активации липолиза в жировой ткани [13]. В то же время при стрессе происходит ингибирование элонгаз и десатураз жирных кислот, в результате чего снижается синтез полиненасыщенных жирных кислот, что приводит к дефициту арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот в составе фосфолипидов [14]. Перераспределение в мембране эритроцитов жирных кислот при стрессе предполагает изменение её физико-химических свойств, проницаемости, лабильности и сложности прохождения эритроцита по микроциркуляторному руслу. Известно, что под действием химического стресса появляются новые молекулярные виды фосфолипидов в мембранах эритроцитов [14]. По-видимому, аналогичные метаболические нарушения возникают и при экспериментальном физическом стрессе (вертикальная фиксация). Перспективными препаратами, корректирующими метаболические изменения, возникающие при стрессе, являются природные липидные комплексы морского происхождения, содержащие ПНЖК семейства n-3, которые обладают репаративным действием [15]. По нашему мнению, введение липидных комплексов морского происхождения сопровождается встраиванием полиненасыщенных жирных кислот в фосфолипиды мембран эритроцитов. Данный биохимический механизм способствует репарации мембран эритроцитов при введении липидов из экстракта ульвы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе содержания жирных кислот в мембранах эритроцитов при введении липидного комплекса из экстракта ульвы и препарата сравнения «Эссенциале» были выявлены наиболее значимые эффекты у липидного комплекса из экстракта ульвы. Следует отметить, что в состав Эссенциале (фосфатидилхолин соевых бобов) преимущественно входят линолевая (около 70 %), а также линоленовая и олеиновая кислоты, в то время как в липидном комплексе из экстракта ульвы присутствует широкий спектр жирных кислот семейства n-3 (линоленовая, эйкозапентаеновая, докозагексаеновая кислоты), а также n-6 (линолевая и арахидоновая). По-видимому, присут-

ствие полиненасыщенных жирных кислот обоих семейств обуславливает более высокую биологическую активность у липидного комплекса из экстракта ульвы по сравнению с Эссенциале.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что профилактическое применение липидов морских водорослей, содержащих широкий спектр фосфолипидов и полиненасыщенных жирных кислот, может быть полезным и перспективным при воздействии стресса на организм.

## CONCLUSION

The analysis of fatty acids in erythrocyte membranes with the introduction of the lipid complex from the extract of *Ulva* and comparison drug “Essentiale” was identified the most significant effects of the lipid complex from the extract of *Ulva*. It should be noted that the composition of Essentiale (phosphatidylcholine soybeans) mainly includes linolenic (about 70 %), as well as linolenic and oleic acids, while in the lipid complex of the extract of *Ulva* there is a wide range of fatty acids of the n-3 family (linolenic, eicosapentaenoic, docosahexaenoic acid), as well as n-6 (linoleic and arachidonic). Apparently, the presence of polyunsaturated fatty acids of both families causes a higher biological activity in the lipid complex of *Ulva* extract compared to Essentiale.

The results of the study suggest that the preventive use of algae lipids containing a wide range of phospholipids and polyunsaturated fatty acids can be useful and promising when exposed to stress on the body.

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Костюк В.А., Потапович А.А. Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск: БГУ, 2004. 174 с.
2. Момот Т.В., Кушнерова Н.Ф., Рахманин Ю.А. Профилактика нарушения биохимических показателей в крови крыс при экспериментальном стрессе // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 7. С. 678–681.
3. Кушнерова Т.В., Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф. и др. Антиоксидантные и мембранопротекторные свойства экстракта из бурой водоросли *Laminaria japonica* // Биология моря. 2010. Т. 36, № 5. С. 384–389.
4. Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г., Момот Т.В. Нарушение обменных процессов в печени крыс под действием стресса // Тихоокеанский мед. журнал. 2013. № 2. С. 67–70.
5. Имбс Т.И., Красовская Н.П., Ермакова С.П. и др. Сравнительное исследование химического состава и противоопухолевой активности водно-этанольных экстрактов бурых водорослей *Laminaria cichorioides*, *Costaria costata* и *Fucus evanescens* // Биология моря. 2009. Т. 35, № 2. С. 140–146.
6. Спрыгин В.Г., Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф. Защитное действие липидной фракции из морской зеленой водоросли *Ulva fenestrata* при поражении печени крыс четыреххлористым углеродом // Фундамент. исследования. 2014. № 8, ч. 1. С. 110–114.
7. Sanina N.M., Goncharova S.N., Kostetsky E.Y. Seasonal changes of fatty acid composition and thermotropic behavior of polar lipids from marine macrophytes // Phytochemistry. 2008. Vol. 69. P. 1517–1527.
8. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues // J. Biol. Chem. 1957. Vol. 226 (1). P. 497–509.
9. Саратиков А.С., Раткин А.В., Фролов В.Н., Чучалин В.С. Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на токсичность циклофосфана // Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии. 2004. № 2. С. 43–47.
10. Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И. Руководство по методам исследования параметров системы «Перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2003. 80 с.
11. Svetachev V.I., Vaskovsky V.E. A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids // J. Chromatogr. 1972. Vol. 67 (2). P. 376–378.
12. Берчфилд Г., Сторрс Э. Газовая хроматография в биохимии: пер. с англ. М.: Мир, 1964. 500 с.
13. Момот Т.В., Кушнерова Н.Ф., Рахманин Ю.А. Модификация жирнокислотного состава мембран эритроцитов при интоксикации ацетоном // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 8. С. 782–785.
14. Кушнерова Н.Ф., Момот Т.В., Рахманин Ю.А. и др. Экспериментальное изучение профилактического воздействия растительных экстрактов калины и элеутерококка на состав жирных кислот фосфолипидных фракций мембран эритроцитов при интоксикации оксидами азота // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 5. С. 399–404.
15. Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф., Лесникова Л.Н. Экспериментальная оценка эффективности

## REFERENCES

1. Kostyuk V.A., Potapovich A.A. (2004). *Bioradicals and Bioantioxidants*. Minsk: BSU, 174 p. In Russ.
2. Momot T.V., Kushnerova N.F., Rachmanin Yu.A. (2016). Prevention of deteriorations of blood biochemical indices in experimental stress in rats. *Hygiene and Sanitation*, 95, 7, 678–681.
3. Kushnerova T.V., Fomenko S.E., Kushnerova N.F. et al. (2010). Antioxidant and membrane-protective properties of an extract from brown alga *Laminaria japonica*. *Rus. J. Marine Biology*, 36, 5, 384–389.
4. Fomenko S.E., Kushnerova N.F., Spryigin V.G., Momot T.V. (2013). Disturbances in metabolic processes in liver of rats exposed to stress. *Pacific Med. J.*, 2, 67–70.
5. Imbs T.I., Krasovskaya N.P., Ermakova S.P. et al. (2009). Comparative study of chemical composition and antitumor activity of aqueous-ethanol extracts of brown algae *Laminaria cichorioides*, *Costaria costata*, and *Fucus evanescens*. *Rus. J. Marine Biology*, 35, 2, 164–170.
6. Spryigin V.G., Fomenko S.E., Kushnerova N.F. (2014). Protective effect of the lipid fraction of marine green algae *Ulva fenestrata* at damage of the liver of rats with carbon tetrachloride. *Fundamental researches*, 8, 1, 110–114. In Russ.
7. Sanina N.M., Goncharova S.N., Kostetsky E.Y. (2008). Seasonal changes of fatty acid composition and thermotropic behavior of polar lipids from marine macrophytes. *Phytochemistry*, 69, 1517–1527.
8. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. (1957). A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, 226, 1, 497–509.
9. Saratikov A.S., Ratkin A.V., Frolov V.N., Chuchalin V.S. (2004). Influence of hepatoprotectors of phospholipid nature on the toxicity of cyclophosphane. *Issues of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*, 2, 43–47. In Russ.
10. Novgorodtseva T.P., Endakova E.A., Yan'kova V.I. (2003). *Manual Methods of "Lipid peroxidation — Antioxidant Protection" System Parameters Research in Biological Fluids*. Vladivostok: Far Eastern Federal University, 80 p. In Russ.
11. Svetachev V.I., Vaskovsky V.E. (1972). A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids. *J. Chromatogr.*, 67, 2, 376–378.
12. Burchfield H., Storrs E. (1964). *Gas Chromatography in Biochemistry* (Trans. from English). Moscow: Mir, 500 p. In Russ.
13. Momot T.V., Kushnerova N.F., Rachmanin Yu.A. (2016). Modification of the pattern fatty the acids composition of erythrocytes' membranes due to the acetone intoxication. *Hygiene and Sanitation*, 95, 8, 782–785.
14. Kushnerova N.F., Momot T.V., Rakhmanin Yu.A. et al. (2018). The experimental study of the preventive treatment with *Viburnum Sargentii* K. and *Eleutherococcus* on the composition of fatty acids of phospholipid components of erythrocyte membranes exposed to intoxication with nitric oxides. *Hygiene and Sanitation*, 97, 5, 399–404.
15. Fomenko S.E., Kushnerova N.F., Lesnikova L.N. (2012). Experimental assessment of the efficacy of Purple *Ascidium* Tunic extract for erythrocyte membrane

репарации мембран эритроцитов экстрактом из туники асцидии пурпурной при интоксикации четыреххлористым углеродом // Хим.-фармацевт. журн. 2012. Т. 46, № 10. С. 29–34.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кушнерова Наталья Федоровна** — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией биохимии ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН (Владивосток).

**Момот Татьяна Викторовна** — канд. мед. наук, директор департамента биохимии и биофизики Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета (Владивосток).

**Фоменко Светлана Евгеньевна** — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН (Владивосток).

**Спрыгин Владимир Геннадьевич** — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН (Владивосток).

**Образец цитирования:** Кушнерова Н.Ф., Момот Т.В., Фоменко С.Е., Спрыгин В.Г. Изучение профилактического воздействия липидной фракции из морской зеленой водоросли *Ulva lactuca* на состав жирных кислот фосфолипидных фракций мембран эритроцитов // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 1. С. 98–108.

repair upon carbon tetrachloride intoxication. *Pharm. Chem. J.*, 46, 10, 29–34.

### ABOUT THE AUTHORS

**Kushnerova Natalya Fedorovna** — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Biochemistry, V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute (Vladivostok).

**Momot Tatyana Viktorovna** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Biochemistry and Biophysics, Far Eastern Federal University, School of Biomedicine (Vladivostok).

**Fomenko Svetlana Evgenievna** — Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Biochemistry, V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute (Vladivostok).

**Sprygin Vladimir Gennadievich** — Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Biochemistry, V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute (Vladivostok).

**Citation example:** Kushnerova N.F., Momot T.V., Fomenko S.E., Sprygin V.G. (2019). The study of the preventive effects of the lipid fraction from the marine green alga *Ulva lactuca* on the fatty acid composition of phospholipid fractions of erythrocyte membranes. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 98–108.

## Ассоциация полиморфизмов промоторных участков генов *MMP2*, *MMP3* и *MMP9* с факторами сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом

Омельченко В.О.<sup>1</sup>, Летыгина Е.А.<sup>1</sup>, Шевченко А.В.<sup>1</sup>, Коненков В.И.<sup>1</sup>, Поспелова Т.И.<sup>2</sup>, Королев М.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

## Association of polymorphisms in the promoter regions of *MMP2*, *MMP3* and *MMP9* genes with cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis

Omelchenko V.O.<sup>1</sup>, Letyagina E.A.<sup>1</sup>, Shevchenko A.V.<sup>1</sup>, Konenkov V.I.<sup>1</sup>, Pospelova T.I.<sup>2</sup>, Korolev M.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk)

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University

### АННОТАЦИЯ

С целью изучения ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов промоторных участков генов *MMP2*, *MMP3* и *MMP9* с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением каротидных артерий у больных ревматоидным артритом (РА) были обследованы 212 больных РА (181 женщина, 31 мужчина; средний возраст — 58.0 года) с умеренной и высокой активностью заболевания (средняя оценка по DAS28 — 4.96). В ходе исследования устанавливались традиционные и связанные с течением воспалительной артропатии факторы сердечно-сосудистого риска; проводилось генотипирование с определением однонуклеотидных полиморфизмов *MMP3* 5A-1171 6A (rs3025058), *MMP9* C-1562T (rs3918242), *MMP2* C-1306T (rs2438650). С помощью ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий выявляли атеросклеротические бляшки (АБ).

У больных с генотипом *MMP9* -1562TT АБ встречались чаще, чем у носителей дикого аллеля С (71.4 % против 26.3 %,  $p = 0.022$ ), и эта ассоциация сохранялась даже после корректировки по возрасту и полу. Генотип *MMP2* -1306TT встречался у 18.6 % больных с АБ в сравнении с 7.9 % у больных без бляшки ( $p = 0.025$ ), но после коррекции по возрасту и полу данные различия нивелировались ( $p = 0.14$ ).

Таким образом, выявлены отличия встречаемости различных генотипов *MMP2* и *MMP9* в зависимости от наличия АБ у больных РА, что свидетельствует о возможном влиянии этих полиморфизмов на поражение каротидных артерий и формирование предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых событий.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, атеросклероз, константные генетические маркеры, rs3025058, rs3918242, rs2438650.

### ABSTRACT

In order to study the association of single-nucleotide polymorphisms in the promoter regions of *MMP2*, *MMP3* and *MMP9* genes with cardiovascular risk factors and carotid artery lesions in patients with rheumatoid arthritis (RA) 212 patients with RA (181 women, 31 men; mean age — 58.0 years) with moderate and high disease activity were examined (average DAS28 score — 4.96). The study established traditional and associated with the course of inflammatory arthropathy cardiovascular risk factors; genotyping was carried out with the definition of single-nucleotide polymorphisms *MMP3* 5A-

Поступила 18.02.2019  
Принята 24.02.2019

\*Автор, ответственный за переписку  
Омельченко Виталий Олегович: НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН». 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.  
E-mail: v.o.omelchenko@gmail.com

Received 18.02.2019  
Accepted 24.02.2019

\*Corresponding author  
Omelchenko Vitaly Olegovich: Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, 2, Timakova Str, 630117, Novosibirsk, Russia.  
E-mail: v.o.omelchenko@gmail.com

1171 6A (rs3025058), MMP9 C-1562T (rs3918242), MMP2 C-1306T (rs2438650). Atherosclerotic plaques were detected by ultrasound dopplerography of brachiocephalic arteries.

In patients with the MMP9 -1562TT genotype atherosclerotic plaques were more common than in carriers of wild-type allele C (71.4 % vs. 26.3 %,  $p = 0.022$ ), and this association remained even after adjustment by age and sex. The MMP2 -1306TT genotype was found in 18.6 % of patients with AB compared to 7.9 % in patients without plaque ( $p = 0.025$ ), but after correction by age and sex these differences were leveled ( $p = 0.14$ ).

Thus, the differences in the occurrence of different MMP2 and MMP9 genotypes depending on the presence of AB in RA patients were revealed, which indicates the possible impact of these polymorphisms on the carotid arteries damage and the formation of a predisposition to the development of cardiovascular diseases.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, cardiovascular diseases, risk factors, atherosclerosis, constant genetic markers, rs3025058, rs3918242, rs2438650.

## ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Смертность у больных РА превышает общепопуляционную, что связывают с форсированным течением атеросклероза на фоне хронического воспаления [1]. Развитие как самого РА, так и сердечно-сосудистой патологии происходит на основе интегральных взаимодействий генетических особенностей организма и факторов внешней среды. Однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms, SNPs) в промоторных регионах генов могут значимо влиять на уровень экспрессии, тем самым формируя наличие предрасположенности к тому или иному ответу на воздействие. В связи с этим поиск константных генетических маркеров остается актуальной задачей превентивной и персонализированной медицины.

Одним из возможных механизмов, лежащих в основе патологического процесса в стенке сосуда, может быть нарушение ремоделирования соединительной ткани, в регуляции которого немаловажную роль играют матриксные металлопротеиназы. Матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMPs) — семейство цинк-зависимых эндопептидаз, ответственных за расщепление белков, чаще внеклеточного матрикса [2]. У человека обнаружено 24 гена, кодирующих 23 MMPs. В норме их продукция в покое клетками иммунной системы находится на низком уровне. Подавляющее большинство MMPs продуцируются в виде неактивных ферментов, что предотвращает спонтанное повреждение окружающего матрикса, а их активация осуществляется соответствующими протеазами. Экспрессию, секрецию и активацию MMPs усиливают воспалительные цитокины и хемокины. Даже после перехода в активное состояние MMPs могут быть ингибированы соответствующими инги-

## INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease characterized by chronic erosive arthritis (synovitis) and systemic damage to the internal organs. Mortality in patients with RA exceeds the general population, which is associated with forced atherosclerosis on the background of chronic inflammation [1]. The development of both RA and cardiovascular pathology is based on the integral interactions of genetic characteristics of the organism and environmental factors. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the promoter regions of genes can significantly affect the level of expression, thereby forming the presence of a predisposition to a particular response to the impact. In this regard, the search for constant genetic markers remains an urgent task of preventive and personalized medicine.

One of the possible mechanisms underlying the pathological process in the vessel wall may be a violation of connective tissue remodeling, in the regulation of which matrix metalloproteinases play an important role. Matrix metalloproteinases (MMPs) belong to the family of zinc-dependent endopeptidases responsible for the cleavage of proteins, more often than extracellular matrix [2]. In humans, 24 genes encoding 23 MMPs were found. Normally, their production at rest by cells of the immune system is at a low level. The vast majority of MMPs are produced in the form of inactive enzymes, which prevents spontaneous damage to the surrounding matrix, and their activation is carried out by the corresponding proteases. The expression, secretion and activation of MMPs are enhanced by inflammatory cytokines and chemokines. Even after the transition to the active state, MMPs can be inhibited by appropriate inhibitors (tissue inhibitor of metalloproteinases — TIMP), which are actively expressed by unstimulated peripheral blood monocytes, B- and T-cells [3]. On the one hand, MMPs prevent intima thickening at an early stage of atheroscle-

биторами (tissue inhibitor of metalloproteinases – TIMP), которые активно экспрессируются нестимулированными моноцитами периферической крови, В- и Т-клетками [3]. С одной стороны, MMPs препятствуют утолщению интимы на ранней стадии формирования атеросклеротической бляшки (АСБ), а с другой – способствуют разрушению внеклеточного матрикса, что приводит к разрыву бляшки [4].

Матриксная металлопротеиназа – 2 (MMP2, желатиназа А) активна в отношении коллагена IV типа, основного компонента базальных мембран. Основные исследования были направлены на изучение ее участия в инвазии клеток при опухолевых процессах, артрите и атерогенезе, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. «Нокаутирование» MMP2 у мышей может как уменьшать образование интимы в сосуде, так и защищать от образования аневризм, что характеризует двойные возможности металлопротеиназы в зависимости от микроокружения. Для MMP2 показано, что SNP *MMP2 C-1306T* (rs2438650) приводит к повреждению Sp1-связывающего сайта и снижению транскрипционной активности [5]. В АСБ содержание MMP2 выше, чем в неповрежденном сосуде, при этом ее уровень больше в стабильной бляшке. Также количество MMP2 в крови увеличивается после инфаркта миокарда [4], и уже описано участие MMP2 в течении процесса ишемии-реперфузии [2].

Матриксная металлопротеиназа – 3 (MMP3, стромелизин-1) обладает широким спектром биологической активности. Секреция ее осуществляется преимущественно клетками соединительной ткани. Полиморфизм *MMP3 5A-1171 6A* (rs3025058), заключающийся в инсерции аденозина, приводит к двукратному снижению экспрессии соответствующего продукта [6]. Аллель, связанный с высокой экспрессией, ассоциирован с меньшей встречаемостью ишемической болезни сердца, но с большим числом инфарктов, что может быть обусловлено развитием нестабильных бляшек. Уровень MMP3 в крови является предиктором неблагоприятного исхода после острого инфаркта миокарда. В целом, в связи с корреляцией с уровнем С-реактивного белка, содержание MMP3 в крови может отражать общее провоспалительное состояние [7]. Также ранее были показаны значимые ассоциации генотипа 5A5A с наличием каротидного атеросклероза у мужчин [8].

Матриксная металлопротеиназа – 9 (MMP9, желатиназа В) участвует в деградации коллагена IV типа, наряду с MMP2. В противовес MMP2 данная металлопротеиназа наиболее часто экс-

ротич plaque (AP) formation, and on the other hand, contribute to the destruction of the extracellular matrix, which leads to plaque rupture [4].

Matrix metalloproteinase – 2 (MMP2, gelatinase A) is active against IV type collagen, the main component of the basal membranes. The main studies were aimed at studying its participation in cell invasion in tumor processes, arthritis and atherogenesis, migration and proliferation of vascular smooth muscle cells. MMP2 “knockout” in mice can both reduce the formation of intima in the vessel, and protect against the formation of aneurysms, which characterizes the dual possibilities of metalloproteinase depending on the microenvironment. For MMP2 was shown that SNP *MMP2 C-1306T* (rs2438650) causes damage to the Sp1-binding site and reduced transcriptional activity [5]. The content of MMP2 in AP is higher than in an intact vessel, while its level is higher in a stable plaque. The amount of MMP2 in the blood also increases after myocardial infarction [4], and the involvement of MMP2 during the ischemia-reperfusion process has been described [2].

Matrix metalloproteinase – 3 (MMP3, stromelysin-1) has a broad spectrum of biological activity. Its secretion is carried out mainly by connective tissue cells. Polymorphism of *MMP3 5A-1171 6A* (rs3025058), consisting in the insertion of adenosine, leads to a twofold decrease in the expression of the corresponding product [6]. Allele associated with high expression is associated with a lower incidence of coronary heart disease, but with a large number of infarctions, which may be due to the development of unstable plaques. MMP3 levels in the blood are a predictor of adverse outcomes after acute myocardial infarction. In general, due to the correlation with the level of C-reactive protein, the MMP3 content in the blood may reflect the general proinflammatory state [7]. Also previously significant association of the 5A5A genotype with the presence of carotid atherosclerosis in men has been shown [8].

Matrix metalloproteinase – 9 (MMP9, gelatinase B) is involved in the degradation of IV type collagen, along with MMP2. In contrast to MMP2, this metalloproteinase is most often expressed by leukocytes and their predecessors. The highest levels of MMP9 were recorded in the field of accumulation of foam cells and “shoulders” of AP. Polymorphism in the *MMP9 C-1562T* (rs3918242) is associated with predisposition to pathology of the coronary vessels and the severity of their lesions. The association of arterial wall stiffness with this polymorphism was

прессируется лейкоцитами и их предшественниками. Самые высокие уровни MMP9 зарегистрированы в области накопления пенистых клеток и «плечах» АСБ. Полиморфизм *MMP9 C-1562T* (rs3918242) связан с предрасположенностью к патологии коронарных сосудов и с тяжестью их поражения. Также была показана ассоциация жесткости артериальной стенки с указанным полиморфизмом, а у пациентов с гипертонической болезнью с аллелем *T* повышен риск сердечно-сосудистых событий. В целом, согласно литературным данным, носители аллеля *T* демонстрируют увеличение экспрессии MMP9 [7].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов промоторных участков генов *MMP2*, *MMP3* и *MMP9* с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением каротидных артерий у больных ревматоидным артритом.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 212 больных ревматоидным артритом. Диагноз был поставлен на основании критериев ACR 1987 г. и/или ACR/EULAR 2010 г. Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (протокол № 79 от 19.11.2015). Все больные предварительно подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Клиническая характеристика группы больных РА представлена в табл. 1.

Всем пациентам проведена оценка частоты встречаемости традиционных и ассоциированных с воспалительной активностью факторов риска. В качестве суррогатного маркера атеросклероза использовался метод выявления атеросклеротической бляшки с помощью триплексного сканирования (в В-режиме с цветовым доплеровским картированием и импульсно-волновой доплерографией) брахиоцефальных артерий. Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (производитель — General Electric). Применялся линейный датчик с частотой 7–12 МГц. Проводилось измерение толщины комплекса интима – медиа (КИМ) по задней стенке общей сонной артерии. АСБ верифицировалась при наличии локального утолщения КИМ более 1.5 мм. Полиморфизмы *MMP3 5A-1171 6A* (rs3025058), *MMP9 C-1562T* (rs3918242) определяли с помощью анализа длин рестрикционных фрагментов, а *MMP2 C-1306T* (rs2438650) — с использованием метода ПЦР в реальном времени.

also shown, and in patients with hypertension with *T* allele the risk of cardiovascular events was increased. In general, according to the literature data, *T* allele carriers show an increase in MMP9 expression [7].

### AIM OF THE RESEARCH

To study the association of single-nucleotide polymorphisms of promoter regions of *MMP2*, *MMP3* and *MMP9* genes with cardiovascular risk factors and carotid artery lesions in patients with rheumatoid arthritis.

### MATERIALS AND METHODS

The study involved 212 patients with rheumatoid arthritis. The diagnosis was based on the 1987 ACR and/or ACR/EULAR 2010 criteria. The study was approved by the Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (Protocol No. 79 from 19.11.2015). All patients previously signed a voluntary informed consent to participate in the study. The clinical characteristics of the group of RA patients are presented in Table 1.

All patients were assessed the frequency of occurrence of traditional and associated with inflammatory activity risk factors. As a surrogate marker of atherosclerosis, the method of detection of atherosclerotic plaques using triplex scanning (in B-mode with color Doppler mapping and pulse wave dopplerography) of brachiocephalic arteries was used. The study was performed on the ultrasound machine Vivid 7 Dimension (manufacturer — “General Electric”). A linear sensor with a frequency of 7-12 MHz was used. Intima – media complex (IMC) thickness was measured along the posterior wall of the common carotid artery. AP was verified in the presence of more than 1.5 mm local IMC thickenings. Polymorphisms *MMP3 5A-1171 6A* (rs3025058), *MMP9 C-1562T* (rs3918242) was determined by analysis of the lengths of restriction fragments, and *MMP2 C-1306T* (rs2438650) — using the PCR method of real-time.

Statistical processing of the data was carried out using the program SPSS Statistics (version 20.0). The nature of the distribution of features in the test using a single-sample Kolmogorov — Smirnov test in most cases did not correspond to the normal, and therefore non-parametric methods of evaluation were used for statistical processing of the data. Data description is presented as median, 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> quartile intervals. Statistical significance of intergroup differences was assessed using Mann — Whitney criteria for independent samples (for quantita-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика группы обследуемых больных  
**Table 1.** Clinical characteristics of the group of examined patients

Параметры / Characteristics	Значение / Value
Женщины / Women, <i>n</i> (%)	181 (85.4)
Мужчины / Men, <i>n</i> (%)	31 (14.6)
Возраст, лет / Age, years <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили / 25 <sup>th</sup> ; 75 <sup>th</sup> percentile]	58.0 [48.3; 65.0]
Возраст дебюта РА, лет / The age of the onset of RA, years <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили / 25 <sup>th</sup> ; 75 <sup>th</sup> percentile]	47.0 [33.0; 57.0]
Длительность заболевания РА, лет / The RA disease duration, years <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили / 25 <sup>th</sup> ; 75 <sup>th</sup> percentile]	7.0 [3.0; 15.0]
Больные с внесуставными проявлениями РА / Patients with extra-articular manifestations of RA, <i>n</i> (%)	80 (37.7)
Ревматоидные узелки / Rheumatoid nodules, <i>n</i> (%)	39 (18.4)
Серопозитивные по РФ / RF seropositive, <i>n</i> (%)	194 (91.5)
РФ, Ед./мл   RF, U/ml	237.0 [50.0; 747.8]
Позитивные по АЦЦП / АССР positive, <i>n</i> (%)	191 (90.1)
АЦЦП, Ед./мл   АССР, U/ml	127.0 [38.1; 248.5]
Эрозивный артрит / Erosive arthritis, <i>n</i> (%)	184 (86.8)
Степень активности по DAS28 / The degree of activity according to DAS28 <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили / 25 <sup>th</sup> ; 75 <sup>th</sup> percentile]:	4.96 [3.86; 5.85]
ремиссия / remission (DAS28 < 2.6)	8 (3.77)
низкая / low (2.6 ≤ DAS28 < 3.2)	14 (6.60)
умеренная / medium (3.2 ≤ DAS28 ≤ 5.1)	100 (47.17)
высокая / high (DAS28 > 5.1)	90 (42.45)
Функциональный класс (HAQ) / Functional class (HAQ), <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили / 25 <sup>th</sup> ; 75 <sup>th</sup> percentile]	1.28 [0.88; 2.00]
Рентгенологическая стадия / Radiological stage, <i>n</i> (%):	
I	12 (5.7)
II	79 (37.3)
III	71 (33.5)
IV	50 (23.6)

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.  
Note. RF — rheumatoid factor; АССР — cyclic citrullinated peptide antibodies.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы SPSS Statistics (версия 20.0). Характер распределения признаков при проверке с помощью одновыборочного критерия Колмогорова — Смирнова в большинстве случаев не соответствовал нормальному, в связи с чем для статистической обработки полученных данных использовались непараметрические методы оценки. Описание данных представлено в виде медианы, 25-го и 75-го квартильных интервалов. Статистическая значимость межгрупповых отличий оценивалась с помощью критериев Манна — Уитни для независимых выборок (для количественных переменных), теста  $\chi^2$  Пирсона. Использована логистическая модель со статистикой включения Вальда для оценки значимости воздействия факторов на значение бинарной переменной. Риск возникновения заболе-

тивных переменных), Pearson  $\chi^2$  test. Logistic model with the statistics of the Wald inclusion was used for assessing the significance of effects of factors on the value of the binary variable. The risk of the disease was assessed based on the odds ratio (OR). Processing of the results of the genotyping included the calculation of frequencies of alleles and genotypes for the studied polymorphic positions. The frequency of genotypes was calculated by the  $f = n/N$  formula, where  $f$  is the frequency of genotype in the group of subjects,  $n$  is the number of observed genotypes in this group,  $N$  is the total number of the group. The frequency of genotypes was analyzed for compliance with the Hardy — Weinberg equilibrium using the online calculator (URL: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>) based on the calculation of  $\chi^2$  criterion. The significance level ( $p$ ) of dif-

вания оценивали на основании отношения шансов (ОШ). Обработка результатов генотипирования включала расчет частот аллелей и генотипов для исследуемых полиморфных позиций. Вычисление частоты встречаемости генотипов производилось по формуле  $f = n/N$ , где  $f$  — частота встречаемости генотипа в группе обследуемых,  $n$  — количество наблюдаемых генотипов в этой группе,  $N$  — общая численность группы. Частоты генотипов анализировались на соответствие закону Харди — Вайнберга с использованием онлайн калькулятора (URL: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>), основанного на расчете критерия хи-квадрат. Вычисление значения уровня значимости ( $p$ ) различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов осуществлялось также с помощью онлайн калькулятора (URL: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/pValue1/>). Число степеней свободы рассчитывалось, исходя из разности числа генотипов и аллелей и соответствовало 1 ( $df = 3 - 2 = 1$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проверка распределения исследуемых генотипов на соответствие равновесию Харди — Вайнберга (табл. 2) продемонстрировало отклоне-

ния между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами генотипов. Проверка распределения исследуемых генотипов на соответствие равновесию Харди — Вайнберга (табл. 2) продемонстрировало отклонение между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами генотипов. Проверка распределения исследуемых генотипов на соответствие равновесию Харди — Вайнберга (табл. 2) продемонстрировало отклонение между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами генотипов.

## RESULTS AND DISCUSSION

Checking the distribution of the studied genotypes for compliance with the Hardy — Weinberg equilibrium (Table 2) demonstrated deviation for polymorphic position *MMP2 C-1306T* ( $\chi^2 = 7.637$ ;  $p = 0.006$ ), which may indicate the presence of disease-related selection. The differences in the frequency of occurrence of genotypes of the *MMP2* and *MMP3* in RA patients compared to healthy were shown previously [9]. The greatest allele polymorphism was observed for another position — *MMP3 5A-1171 6A*, where the observed heterozygosity was 0.4528.

The RA onset age in heterozygotes with genotype *MMP2 -1306CT* was less than in homozygotes, and was 43 years [29; 54] against 48 years [35; 58] ( $p = 0.026$ ), while they were more common rheu-

**Таблица 2.** Проверка распределения генотипов матриксных металлопротеиназ на равновесие Харди — Вайнберга у больных ревматоидным артритом

**Table 2.** Check of distribution of matrix metalloproteinases genotypes on Hardy — Weinberg equilibrium in patients with rheumatoid arthritis

Полиморфные позиции / Polymorphic positions	N.O.	N.E.	Pgen	Hobs	Hexp	$\chi^2$	$p$	
<i>MMP2 C-1306T</i> ( $N = 211$ )	C	309	—	0.7322	—	—	—	
	T	113	—	0.2678	—	—	—	
	CC	121	113.13	—	0.5735	0.5362	7.637*	0.006
	CT	67	82.74	—	0.3175	0.3921	7.637*	0.006
	TT	23	15.13	—	0.1090	0.0717	7.637*	0.006
<i>MMP3 5A-1171 6A</i> ( $N = 212$ )	5A	220	—	0.5189	—	—	—	
	6A	204	—	0.4811	—	—	—	
	5A5A	62	57.08	—	0.2925	0.2692	1.836	0.175
	5A6A	96	105.85	—	0.4528	0.4993	1.836	0.175
	6A6A	54	49.08	—	0.2547	0.2315	1.836	0.175
<i>MMP9 C-1562T</i> ( $N = 212$ )	C	355	—	0.8373	—	—	—	
	T	69	—	0.1627	—	—	—	
	CC	150	148.61	—	0.7076	0.7010	0.488	0.485
	CT	55	57.77	—	0.2594	0.2725	0.488	0.485
	TT	7	5.61	—	0.0330	0.0265	0.488	0.485

Примечания: N.O. и N.E. — наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; Pgen — частота аллельного варианта гена в долях единицы; Hobs и Hexp — наблюдаемая и ожидаемая частоты генотипов; \* $p < 0.01$ .

Notes: N.O. and N.E. — observed and expected number of genotypes; Pgen — frequency of allelic variant of gene in fractions of one; Hobs and Hexp — observed and expected frequency of genotypes; \* $p < 0.01$ .

ние для полиморфной позиции *MMP2 C-1306T* ( $\chi^2 = 7.637; p = 0.006$ ), что может свидетельствовать о наличии отбора, связанного с заболеванием. Ранее были показаны различия в частоте встречаемости генотипов *MMP2* и *MMP3* у больных РА по сравнению со здоровыми [9]. Наибольший аллельный полиморфизм отмечался для другой позиции — *MMP3 5A-1171 6A*, где наблюдаемая гетерозиготность составила 0.4528.

Возраст дебюта РА у гетерозигот с генотипом *MMP2 -1306CT* был меньше, чем у гомозигот, и составил 43 года [29; 54] против 48 лет [35; 58] ( $p = 0.026$ ), при этом у них чаще встречались ревматоидные узелки (у 18 (26.9 %) чел. против 21 (14.6 %),  $p = 0.032$ ). Гомозиготы *MMP2 -1306TT* с РА были старше по возрасту (64 года [55; 70] против 57 лет [48; 65],  $p = 0.042$ ), имели более высокие значения общего холестерина (5.53 ммоль/л [5.08; 6.26] против 4.97 ммоль/л [4.22; 5.69],  $p = 0.007$ ), холестерина липопротеинов низкой плотности (3.63 ммоль/л [3.06; 4.08] против 3.05 ммоль/л [2.41; 3.77],  $p = 0.019$ ), скорости оседания эритроцитов (35 мм/ч [27.0; 45.0] против 27.5 мм/ч [16.5; 43.0],  $p = 0.047$ ), чем носители аллеля *C*.

У больных РА с различными генотипами *MMP3 5A-1171 6A* были отличия по возрасту дебюта заболевания (*MMP3 -1171 5A5A* — 50.5 года [39.0; 60.0], *MMP3 -1171 5A6A* — 44.5 года [33.0; 56.5], *MMP3 -1171 6A6A* — 46.5 года [26.0; 55.0],  $p = 0.040$ ). Более значимые различия были выявлены у пациентов без инсерции *A* с генотипом *MMP3 -1171 5A5A*: по возрасту дебюта РА они были старше, и различие более значимо (50.5 года [39.0; 60.0] против 45.0 года [31.0; 55.0],  $p = 0.012$ ), при этом внесуставные проявления у них встречались в 27.4 % случаев против 42.0 % в оппозиционной группе ( $p = 0.046$ ). В частности, ревматоидные узелки были выявлены у 6 (9.7 %) больных против 33 (22.0 %) ( $p = 0.035$ ). У больных РА с генотипом *MMP3 -1171 6A6A* реже встречалась артериальная гипертония (у 27 (50 %) против 105 (66.5 %),  $p = 0.031$ ), причем среди этих пациентов было больше мужчин (13 (24.1 %) против 18 (11.4 %),  $p = 0.023$ ). Таким образом, у пациентов с инсерцией отмечалась двойственная ситуация: с одной стороны, возраст дебюта РА был меньше, больше частота внесуставных проявлений, с другой — реже встречаемость АГ.

Поражение каротидных артерий в виде формирования атеросклеротической бляшки было выявлено у 59 больных (27.8 %). Чаще оно обнаруживалось у мужчин ( $\chi^2 = 10.23; p = 0.001$ ) и в основном было связано с возрастом — медиана

matoid nodules (18 (26.9 %) against 21 (14.6 %),  $p = 0.032$ ). *MMP2 -1306TT* homozygotes with RA were older in age (64 years [55; 70] vs. 57 years [48; 65],  $p = 0.042$ ), had higher values of total cholesterol (5.53 mmol/l [5.08; 6.26] vs. 4.97 mmol/l [4.22; 5.69],  $p = 0.007$ ), low density lipoprotein cholesterol (3.63 mmol/l [3.06; 4.08] vs. 3.05 mmol/l [2.41; 3.77],  $p = 0.019$ ), erythrocyte sedimentation rate (35 mm/h [27.0; 45.0] vs. 27.5 mm/h [16.5; 43.0],  $p = 0.047$ ), than allele *C* carriers.

In RA patients with different *MMP3 5A-1171 6A* genotypes there were differences in age of disease onset (*MMP3 -1171 5A5A* — 50.5 years [39.0; 60.0], *MMP3 -1171 5A6A* — 44.5 years [33.0; 56.5], *MMP3 -1171 6A6A* — 46.5 years [26.0; 55.0],  $p = 0.040$ ). More significant differences were found in patients without *A* insertion with the *MMP3 -1171 5A5A* genotype: they were older in age of the onset of RA and the difference was more significant (50.5 years [39.0; 60.0] vs. 45.0 years [31.0; 55.0],  $p = 0.012$ ), while extra-articular manifestations were found in 27.4 % of cases against 42.0 % in the opposition group ( $p = 0.046$ ). In particular, rheumatoid nodules were found in 6 (9.7 %) patients vs. 33 (22.0 %) ( $p = 0.035$ ). In RA patients with the genotype *MMP3 -1171 6A6A*, arterial hypertension was less common (27 (50 %) vs. 105 (66.5 %),  $p = 0.031$ ), and among these patients there were more men (13 (24.1 %) vs. 18 (11.4 %),  $p = 0.023$ ). Thus, in patients with insertion there was a dual situation: on the one hand, the age of the onset of RA was less, the frequency of extra-articular manifestations was more, on the other — the incidence of hypertension was less.

The lesions of the carotid arteries in the formation of atherosclerotic plaques were detected in 59 patients (27.8 %). It was found more often in men ( $\chi^2 = 10.23; p = 0.001$ ) and was mainly associated with age — the median age of patients with the presence of AP was significantly higher than in patients without AP (66 years [59; 73] vs. 55 years [42; 61],  $p < 0.001$ ).

The greatest association with the presence of AP was shown by polymorphism of *MMP-9* gene at the point -1562 (Table 3). AP were detected in 42 (28.0 %) patients with *CC* genotype, 12 (21.8 %) carriers of *CT* genotype, 5 (71.4 %) carriers of *TT* genotype ( $p = 0.022$ ). Interestingly, all 5 plaques in *TT* genotype carriers formed stenosis of different severity. With the additional inclusion of gender and age in the logistics model, these differences have retained their importance. Thus, after correction by sex and age, a significant association of the *MMP9 -1562TT*

**Таблица 3.** Встречаемость атеросклеротической бляшки у больных ревматоидным артритом с различными генотипами *MMP2*, *MMP3* и *MMP9***Table 3.** Occurrence of atherosclerotic plaque in patients with rheumatoid arthritis with different genotypes *MMP2*, *MMP3* and *MMP9*

Полиморфные позиции / Polymorphic positions		Отсутствие АСБ / The lack of AP		Наличие АСБ / The presence of AP		p
		n	%	n	%	
<i>MMP2</i> C-1306T (N = 211)	CC	89	58.6	32	54.2	0.074
	CT	51	33.6	16	27.1	0.074
	TT	12	7.9	11	18.6	0.074
<i>MMP3</i> 5A-1171 6A (N = 212)	5A5A	42	27.5	20	33.9	0.65
	5A6A	71	46.4	25	42.4	0.65
	6A6A	40	26.1	14	23.7	0.65
<i>MMP9</i> C-1562T (N = 212)	CC	108	70.6	42	71.2	0.022*
	CT	43	28.1	12	20.3	0.022*
	TT	2	1.3	5	8.5	0.022*

\* $p < 0.05$ .

возраста больных с наличием АСБ была значимо больше, чем у больных без АСБ (66 лет [59; 73] против 55 лет [42; 61],  $p < 0.001$ ).

Наибольшую ассоциацию с наличием АСБ показал полиморфизм гена *MMP-9* в точке -1562 (табл. 3). АБ выявлялись у 42 (28.0 %) больных с генотипом *CC*, у 12 (21.8 %) носителей генотипа *CT*, у 5 (71.4 %) носителей генотипа *TT* ( $p = 0.022$ ). Интересно, что все 5 бляшек у носителей генотипа *TT* сформировали стеноз различной степени выраженности. При дополнительном включении пола и возраста в логистическую модель указанные отличия сохранили свою значимость. Так, после коррекции по полу и возрасту выявлена значимая ассоциация генотипа *MMP9* -1562*TT* с наличием АСБ (ОШ 8.52; 95% ДИ 1.31–55.49;  $p = 0.025$ ). Эти данные согласуются с исследованиями, демонстрирующими ассоциацию полиморфизма в указанной точке с увеличением уровня артериального давления и предрасположенностью к развитию нестабильности АСБ при наличии мутантного аллеля *T* [10].

Генотип *MMP2* -1306*TT* встречался у 18.6 % больных с АСБ в сравнении с 7.9 % больных без АСБ ( $p = 0.025$ ). После коррекции по возрасту и полу данные различия нивелировались ( $p = 0.14$ ).

Не продемонстрировано взаимосвязи между наличием инсерции *A* в точке -1171 гена *MMP3* и частотой встречаемости АСБ. Эти данные не согласуются с другими исследованиями [8], в которых показана ассоциация каротидного атеросклероза с генотипом *5A5A* у мужчин. Это может быть связано с тем, что РА болеют преимущественно женщины, а выборка мужчин недостаточна по

генотипу с наличием АСБ была значимо больше, чем у больных без АСБ (66 лет [59; 73] против 55 лет [42; 61],  $p < 0.001$ ).

Наибольшую ассоциацию с наличием АСБ показал полиморфизм гена *MMP-9* в точке -1562 (табл. 3). АБ выявлялись у 42 (28.0 %) больных с генотипом *CC*, у 12 (21.8 %) носителей генотипа *CT*, у 5 (71.4 %) носителей генотипа *TT* ( $p = 0.022$ ). Интересно, что все 5 бляшек у носителей генотипа *TT* сформировали стеноз различной степени выраженности. При дополнительном включении пола и возраста в логистическую модель указанные отличия сохранили свою значимость. Так, после коррекции по полу и возрасту выявлена значимая ассоциация генотипа *MMP9* -1562*TT* с наличием АСБ (ОШ 8.52; 95% ДИ 1.31–55.49;  $p = 0.025$ ). Эти данные согласуются с исследованиями, демонстрирующими ассоциацию полиморфизма в указанной точке с увеличением уровня артериального давления и предрасположенностью к развитию нестабильности АСБ при наличии мутантного аллеля *T* [10].

*MMP2* -1306*TT* генотип мет in 18.6 % of patients with AP in comparison with 7.9 % of patients without AP ( $p = 0.025$ ). After correction by age and sex, these differences were leveled ( $p = 0.14$ ).

The relationship between the presence of A insertion at -1171 point of the *MMP3* gene and the frequency of occurrence of AP was not demonstrated. These data are not consistent with other studies [8], which show association of carotid atherosclerosis with *5A5A* genotype in men. This may be due to the fact that the majority of RA patients are women, and the sample of men is insufficient in terms of volume to obtain statistically significant differences.

## CONCLUSION

The revealed associations of different polymorphic regions of *MMP2* and *MMP9* genes with the development of carotid artery atherosclerosis and a number of cardiovascular risk factors indicate their possible impact on the frequency of cardiovascular diseases, which can be used for personification of both preventive and therapeutic measures to reduce mortality in patients with rheumatoid arthritis.

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

объему для получения статистически значимых различий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные ассоциации различных полиморфных участков генов *MMP2* и *MMP9* с развитием атеросклероза каротидных артерий и рядом факторов сердечно-сосудистого риска свидетельствуют об их возможном влиянии на частоту

сердечно-сосудистых событий, что может быть использовано для персонификации как профилактических, так и лечебных мероприятий для снижения смертности у больных ревматоидным артритом.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mahmoudi M. et al. New insights to the mechanisms underlying atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *Int. J. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 20 (3). P. 287–297.
2. DeCoux A., Lindsey M.L., Vilarreal F., Garcia R.A., Shulz R. Myocardial matrix metalloproteinase-2: inside out and upside down // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2014. Vol. 77. P. 64–72.
3. Khokha R., Murthy A., Weiss A. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity // *Nat. Rev. Immunol.* 2013. Vol. 13 (9). P. 649–665.
4. Newby A.C. Metalloproteinases promote plaque rupture and myocardial infarction: A persuasive concept waiting for clinical translation // *Matrix Biol.* 2015. Vol. 44–46. P. 157–166.
5. Price S.J., Greaves D.R., Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene. Role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276 (10). P. 7549–7558.
6. Ye S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases // *Matrix Biol.* 2000. Vol. 19 (7). P. 623–629.
7. Bäck M., Ketelhuth D.F.J., Agewall S. Matrix metalloproteinases in atherothrombosis // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010. Vol. 52 (5). P. 410–428.
8. Маздорова Е.В., Рябиков А.Н., Максимов В.Н. и др. Связь каротидного атеросклероза с полиморфизмом 5А/6А гена матричной металлопротеиназы-3 // *Бюл. СО РАМН.* 2010. Т. 30, № 6. С. 46–51.
9. Шевченко В.В., Коненков В.И., Королев М.А., Убшаева Ю.Б., Прокофьев В.Ф. Полиморфизм генов матричных металлопротеиназ MMP2, MMP3, MMP9 у женщин с ревматоидным артритом // *Терапевт. арх.* 2015. Т. 87, № 12. С. 36–40.
10. Yabluchanskiy A., Ma Y., Lyer R.P., Hall M.E. Matrix metalloproteinase-9: many shades of function in cardiovascular disease // *Physiology.* 2013. Vol. 28 (6). P. 391–403.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Омельченко Виталий Олегович** — врач-ревматолог, врач-терапевт, младший научный сотрудник лаборатории патологии соединительной ткани, НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

## REFERENCES

1. Mahmoudi M. et al. (2017). New insights to the mechanisms underlying atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.*, 20, 3, 287–297.
2. DeCoux A., Lindsey M.L., Vilarreal F., Garcia R.A., Shulz R. (2014). Myocardial matrix metalloproteinase-2: inside out and upside down. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 77, 64–72.
3. Khokha R., Murthy A., Weiss A. (2013). Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 13, 9, 649–665.
4. Newby A.C. (2015). Metalloproteinases promote plaque rupture and myocardial infarction: A persuasive concept waiting for clinical translation. *Matrix Biol.*, 44–46, 157–166.
5. Price S.J., Greaves D.R., Watkins H. (2001). Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene. Role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. *J. Biol. Chem.*, 276, 10, 7549–7558.
6. Ye S. (2000). Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. *Matrix Biol.*, 19, 7, 623–629.
7. Bäck M., Ketelhuth D.F.J., Agewall S. (2010). Matrix metalloproteinases in atherothrombosis. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 52, 5, 410–428.
8. Mazdorova E.V., Ryabikov A.N., Maksimov V.N. et al. (2010). The relationship of carotid atherosclerosis with polymorphism of the 5A/6A gene of matrix metalloproteinase-3. *Bull. Sib. Branch RAMS*, 30, 6, 46–51. In Russ.
9. Shevchenko V.V., Konenkov V.I., Korolev M.A., Ubshaeva Yu.B., Prokofiev V.F. (2015). Polymorphism of matrix metalloproteinases genes MMP2, MMP3, MMP9 in women with rheumatoid arthritis. *Therapeutic Archive*, 87, 12, 36–40.
10. Yabluchanskiy A., Ma Y., Lyer R.P., Hall M.E. (2013). Matrix metalloproteinase-9: many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology*, 28, 6, 391–403.

## ABOUT THE AUTHORS

**Omelchenko Vitaly Olegovich** — Rheumatologist, Therapist, Junior Researcher of the Laboratory of Connective Tissue Pathology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

**Letyagina Elena Alekseevna** — Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Head of the Rheumatology Department, Senior Researcher of the Laboratory of Connec-

**Летягина Елена Алексеевна** — канд. мед. наук, врач-ревматолог, врач-терапевт, заведующий ревматологическим отделением клиники, старший научный сотрудник лаборатории патологии соединительной ткани НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

**Шевченко Алла Владимировна** — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

**Коненков Владимир Иосифович** — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

**Поспелова Татьяна Ивановна** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»; врач-гематолог, руководитель Городского гематологического центра (Новосибирск).

**Королев Максим Александрович** — канд. мед. наук, заведующий лабораторией патологии соединительной ткани НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

**Образец цитирования:** Омельченко В.О., Летягина Е.А., Шевченко А.В., Коненков В.И., Поспелова Т.И., Королев М.А. Ассоциация полиморфизмов промоторных участков генов *MMP2*, *MMP3* и *MMP9* с факторами сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 1. С. 109–118.

tive Tissue Pathology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

**Shevchenko Alla Vladimirovna** — Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

**Konenkov Vladimir Iosifovich** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

**Pospelova Tatyana Ivanovna** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University; Hematologist, Head of the City Hematology Center (Novosibirsk).

**Korolev Maksim Aleksandrovich** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Connective Tissue Pathology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

**Citation example:** Omelchenko V.O., Letyagina E.A., Shevchenko A.V., Konenkov V.I., Pospelova T.I., Korolev M.A. (2019). Association of polymorphisms in the promoter regions of *MMP2*, *MMP3* and *MMP9* genes with cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 109–118.

## Исследование механизмов ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и обструктивным апноэ во сне

Яковлев А.В.<sup>1,2</sup>, Пономарев С.В.<sup>1</sup>, Рябиков А.Н.<sup>2,3</sup>, Яковлева Н.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД»

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>3</sup>НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»

## Research of mechanisms of myocardial remodelling of the left ventricle in patients with metabolic sleep obstructive apnea syndrome

Yakovlev A.V.<sup>1,2</sup>, Ponomarev S.V.<sup>1</sup>, Ryabikov A.N.<sup>2,3</sup>, Yakovleva N.F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>“RR” OJSK, Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavniy (Novosibirsk)

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University

<sup>3</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk)

### АННОТАЦИЯ

Изучена динамика основных эхокардиографических параметров миокарда левого желудочка (МЛЖ), отражающих механизмы его ремоделирования у пациентов с метаболическим синдромом и обструктивными нарушениями дыхания во сне. В исследовании приняли участие 98 мужчин с избыточной массой тела (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>) с установленным ранее диагнозом артериальной гипертензии и достигнутой стабилизацией артериального давления на фоне адекватной медикаментозной терапии. Всем участникам исследования проводился кардиореспираторный мониторинг ночного сна с целью диагностики обструктивных нарушений дыхания во сне с оценкой индекса апноэ/гипопноэ и средней сатурации за ночь и ЭХОКГ для установления ряда структурных параметров МЛЖ — размеров левого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, индекса массы МЛЖ.

Выявлены достоверные корреляции между длиной левого предсердия и толщиной задней стенки левого желудочка и индексом апноэ/гипопноэ. Достоверных ассоциаций исследуемых структурных параметров МЛЖ с уровнем ночной гипоксемии обнаружено не было. По результатам исследования сделаны выводы о вероятном независимом влиянии периодической обструкции верхних дыхательных путей на процессы ремоделирования левого желудочка при отсутствии прямого влияния на них ночной гипоксемии.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ во сне, рефрактерная артериальная гипертензия, ремоделирование миокарда левого желудочка, ночная гипоксемия, метаболический синдром, ожирение.

### ABSTRACT

The dynamics of the main echocardiographic parameters of left ventricular myocardium (LVM), reflecting the mechanisms of myocardial remodeling of left ventricle in patients with metabolic syndrome and sleep obstructive apnea syndrome (SOAS) was studied.

The research involved 98 men who are overweight (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) with established earlier a diagnosis of hypertension and blood pressure stabilization achieved against a background of adequate medical therapy. Study participants underwent cardiorespiratory monitoring night's sleep for diagnosis of sleep obstructive apnea syndrome with assessment of apnea/hypopnea index and average nocturnal saturation, and EchoCG was performed to assess the structural parameters

Поступила 27.12.2018  
Принята 10.01.2019

\*Автор, ответственный за переписку  
Яковлев Алексей Владимирович: НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД». 630003, г. Новосибирск, Владимировский спуск, 2а.  
E-mail: alex-yak-card@mail.ru

Received 27.12.2018  
Accepted 10.01.2019

\*Corresponding author  
Yakovlev Aleksey Vladimirovich: “RR” OJSK, Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavniy, 2a, Vladimirovskiy Spusk, 630003, Novosibirsk, Russia.  
E-mail: alex-yak-card@mail.ru

of LVM, such as left ventricle (LV) diameters, the thickness of the interventricular septum and posterior wall of LV with further calculation of LVM mass index.

The data revealed reliable correlation of left atrium length and thickness of the left atrial posterior wall with an index of apnea/hypopnea ( $p < 0.05$ ). No significant association study of structural parameters of LVM with the level of nocturnal hypoxemia have been identified. The study conclusions were drawn about the likely impact of the periodic independent upper airway obstruction in the remodeling of the left ventricle in the absence of a direct influence on the process of remodeling nocturnal hypoxemia.

**Keywords:** obstructive sleep apnea, refractory hypertension, left ventricular myocardial remodeling, nocturnal hypoxemia, metabolic syndrome, obesity.

## ВВЕДЕНИЕ

Артериальную гипертензию (АГ) относят к наиболее распространенным и хорошо изученным осложнениям синдрома обструктивного апноэ во сне [1]. В свою очередь, распространенность синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) может достигать 50 % и более у пациентов с рефрактерной к лечению АГ [2].

Важную роль в патогенезе СОАС и развитии АГ у больных с этим синдромом играет нарушение баланса между активностью парасимпатической и симпатической нервной системы. Главное патологическое следствие повторных ночных эпизодов апноэ и гипопноэ — интермиттирующая, часто выраженная гипоксемия, приводящая к острой, а в последующем и к хронической гиперактивации симпатической нервной системы (СНС). При эпизодах апноэ во время сна у больных с умеренным или тяжелым СОАС активность СНС повышается, достигая пика к моменту окончания приступа, что нередко сопровождается кратковременной реакцией активации ЦНС и всегда — гипервентиляцией. С момента окончания эпизода апноэ и начала гипервентиляции симпатическая активность резко снижается, но каждый новый эпизод апноэ приводит к ее повторному повышению. Постоянная чрезмерная стимуляция СНС ведет к снижению чувствительности барорецепторов и нарушению функций ЦНС, а также к активации системы ренин — ангиотензин — альдостерон со снижением чувствительности почек к предсердному натрийуретическому пептиду, что способно вызвать стабильную АГ и другие поражения сердечно-сосудистой системы.

При исследовании патогенеза повышения артериального давления (АД) у больных с СОАС традиционно ведущая роль отводится гипоксии и десатурации крови во время повторяющихся эпизодов апноэ [3]. Однако в отдельных исследованиях приводятся данные о том, что повторные эпизоды апноэ при СОАС, как на фоне проводимой оксигенотерапии, так и без нее, вызывали у боль-

## INTRODUCTION

The arterial hypertension (AH) is the most widespread and well-studied complications of syndrome of obstructive sleep apnea [1]. In turn, the prevalence of sleep obstructive apnea syndrome (SOAS) can reach 50 % and more in patients with refractory one to treatment of AH [2].

The important role in a pathogenesis of SOAS and development of AH in patients with this syndrome is integral to disturbance of balance between activity of parasympathetic and sympathetic nervous system. The main pathological consequence of repeated night episodes of apnea and hypopnea is the intermittent, often expressed hypoxemia leading to acute, and subsequently to chronic hyper activation of the sympathetic nervous system (SNS). At sleep apnea episodes in patients with moderate or severe SOAS the activity of the SNS increases, reaching peak by the time of the termination of an attack that quite often is followed by short-term reaction of activation of CNS and always by hyperventilation. From the moment of the termination of the apnea episode and the beginning of hyperventilation the sympathetic activity sharply decreases, but each new apnea episode leads to its repeated increase. Continuous excessive stimulation of the SNS leads to decrease in sensitivity of baroreceptors and disturbance of the CNS functions and also to activation of a system renin — angiotensin — aldosterone with decrease in sensitivity of kidneys to atrial natriuretic peptide that is able to cause stable AH and other disorders of cardiovascular system.

At a research of pathogenesis of increase in the arterial blood pressure (ABP) at patients with SOAS leading role is traditionally assigned to hypoxia and desaturation of blood during the repeating apnea episodes [3]. However, some researches provided data that repeated apnea episodes at SOAS, both against the carried-out oxygenotherapy, and without it, caused identical increase in the ABP in patients [4]. There are indications to the fact that artificial decrease in  $\text{SaO}_2$  by means of inhalation of nitrogen

ных одинаковое повышение АД [4]. Есть указания на то, что без эпизодов апноэ искусственное снижение  $\text{SaO}_2$  с помощью ингаляции азота не вызвало у больных значимого повышения АД [5]. В литературе также есть упоминания о достоверно большем повышении АД на фоне апноэ во время сна, сопровождающемся реакцией активации структур головного мозга, по сравнению с имитацией апноэ равной продолжительности в период бодрствования [6]. Кроме того, в отдельных работах описывается реакция активации структур головного мозга и повышение АД под воздействием регулярно повторяющихся во время сна звуковых сигналов у практически здоровых людей [7]. Это может свидетельствовать о значительной роли активации структур головного мозга, в особенности гипоталамо-гипофизарной системы, в повышении симпатического тонуса и формировании стойкой АГ при СОАС.

К факторам, способствующим стабилизации гипертензии, относят повышение синтеза ряда вазоактивных веществ вследствие гипоксии сосудистой стенки, в частности эндотелина-1, простаглицлина, тромбоксана и вазопрессина [8]. В связи с повышением симпатического тонуса активируется также система ренин — ангиотензин — альдостерон. Отмечается также снижение чувствительности почек к предсердному и мозговому натрийуретическому пептиду. Одновременно наблюдается угнетение синтеза вазодилаторов, в частности NO [9, 10]. Предполагают, что все эти гуморальные сдвиги ведут к ремоделированию артерий малого калибра, что способствует стабилизации артериальной гипертензии [10, 11]. Возможно, указанные механизмы могут быть ответственны и за процессы ремоделирования миокарда при синдроме обструктивного апноэ во сне.

Нет полной ясности, что является основным фактором формирования артериальной гипертензии при СОАС: собственно периодические остановки дыхания во сне или же выраженность хронической гипоксемии как таковой. Несмотря на большое количество крупных клинических исследований, детали патогенеза артериальной гипертензии при СОАС, а также формирование характерных структурных изменений — ремоделирования сердца и сосудов на фоне артериальной гипертензии на фоне СОАС требуют дальнейшего исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 98 мужчин в возрасте от 34 до 58 лет (средний возраст  $46.9 \pm 18.6$  года) с метаболическим синдромом. Исследова-

ние не вызвало у пациентов значимого повышения АД без эпизодов апноэ [5]. В литературе достоверно большее повышение АД на фоне апноэ во время сна, сопровождающемся реакцией активации структур головного мозга, по сравнению с имитацией апноэ равной продолжительности в период бодрствования [6]. Кроме того, в отдельных работах описывается реакция активации структур головного мозга и повышение АД под воздействием регулярно повторяющихся во время сна звуковых сигналов у практически здоровых людей [7]. Это может свидетельствовать о значительной роли активации структур головного мозга, в особенности гипоталамо-гипофизарной системы, в повышении симпатического тонуса и формировании стойкой АГ при СОАС.

did not cause in patients the significant increase in the ABP without apnea episodes [5]. In the literature reliably bigger ABP increase against the background of sleep apnea was mentioned which is followed by reaction of activation in structures of a brain compared with imitation of apnea of equal duration during wakefulness [6]. Besides, in some researches the reaction of activation in structures of a brain and ABP increase under the influence of the sound signals which are regularly repeating during sleep in almost healthy people is described [7]. It can point out the significant role of activation in structures of a brain, in particular a hypothalamic-pituitary system, in increase in sympathetic tone and forming of resistant AH at SOAS.

An increase in synthesis of a number of vasoactive substances owing to a hypoxia of a vascular wall are referred to the factors promoting stabilization of hypertension, in particular endothelin-1, prostacyclin, thromboxane and vasopressin [8]. Due to the increase in a sympathetic tone the system renin — angiotensin — aldosterone is also activated. Besides, the decrease in sensitivity of kidneys to atrial and brain natriuretic peptide is registered. Oppression of synthesis of vasodilators, NO in particular, is observed at the same time [9, 10]. It is assumed that all these humoral shifts lead to remodeling of small arteries of that promotes stabilization of arterial hypertension [10, 11]. Perhaps, the specified mechanisms can be responsible also for processes of remodeling of a myocardium at a syndrome of an obstructive sleep apnea.

There is no full clarity what is a major factor of forming of arterial hypertension at SOAS: actually periodic sleep apneas or expressiveness of chronic hypoxemia per se. Despite a large number of large clinical trials, details of a pathogenesis of arterial hypertension at SOAS and also forming of characteristic structural changes such as remodelling of heart and vessels against the background of arterial hypertension against SOAS require further research.

## MATERIALS AND METHODS

The research involved 98 men of 34 to 58 years (average age is  $46.9 \pm 18.6$  years) who are overweight ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) with metabolic syndrome. The research was conducted on the basis of the Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavniy (Novosibirsk) Cardiological Center during 2014–2016. Sample was created by efforts of shop therapists at annual medical examination

ние проводилось на базе кардиологического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» в период 2014–2016 гг. Выборка была сформирована усилиями цеховых терапевтов при ежегодном медицинском обследовании работников локомотивных бригад. Критерии включения: индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии более 92 см, у всех ранее уже был поставлен диагноз АГ. Все пациенты получали комбинированную гипотензивную терапию и отмечали стабильные цифры АД при амбулаторном измерении. Критерии исключения при отборе в исследование: хроническая болезнь почек, пароксизмальная и хроническая формы фибрилляции предсердий, патология щитовидной железы, клапанная патология сердца, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность со сниженной сократимостью миокарда любой этиологии, хроническая обструктивная болезнь легких.

С целью диагностики обструктивных нарушений дыхания во сне всем пациентам был проведен кардиореспираторный мониторинг ночного сна с помощью диагностической системы «Кардиотехника — 3-04-P(H)» («Инкарт», Россия). Степень обструктивных нарушений дыхания во сне оценивалась по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ — количество эпизодов апноэ и гипопноэ в час), уровень ночной гипоксемии — по значению средней ночной сатурации (SpO<sub>2</sub> ср.)

*Дизайн исследования.* В соответствии со степенью выявленных обструктивных нарушений дыхания во сне все включенные в исследование пациенты распределялись на 4 группы (табл. 1). Первую группу составили работники без нарушений дыхания во сне (ИАГ < 5 в час), вторую — с СОАС I ст. (15 > ИАГ ≥ 5), третью — с СОАС II ст. (30 < ИАГ ≤ 15), четвертую — с СОАС III ст. (ИАГ ≥ 30). Далее во всех группах исследовались процессы гипертонического ремоделирования миокарда левого желудочка (МЛЖ). С этой целью всем пациентам было выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью диагностической системы НТВ (Schiller AG, Швейцария), при этом оценивался уровень среднесуточного и среднего ночного АД. Всем пациентам проводилось также стандартное эхокардиографическое исследование на аппарате HDI-5000-CV (ATL, США) в В- и В-наведенном М-режиме, при этом оценивались признаки, прямо или косвенно характеризующие гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ): индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), поперечный и продольный

of the workers of locomotive brigades. Criteria of inclusion: BMI more than 30 kg/m<sup>2</sup>, a waist circle more than 92 cm, all the participants have already diagnosed AH earlier. All patients received the combined hypotensive therapy, and stable indicators of the ABP at out-patient measurement were registered. Criteria of exception at selection in a research were the following: a chronic disease of kidneys, paroxysmal and chronic forms of fibrillation of atria, pathology of thyroid gland, valve pathology of heart, hypertrophic and dilated cardiomyopathy, chronic heart failure with reduced contractility of myocardium of any etiology, chronic obstructive pulmonary disease.

Cardiorespiratory monitoring of nocturnal sleep by means of the diagnostic system “The Cardiotekhnika — 3-04-P(H)” (“Inkart”, Russia) was carried out to all patients for the purpose of diagnostics of sleep obstructive apnea syndrome. Extent of sleep obstructive apnea syndrome was estimated by the index of apnea / hypopnea (IAH — quantity of episodes of an apnea and hypopnea per hour), the level of nocturnal hypoxemia — on value of an average night saturation (SpO<sub>2</sub> av.)

*Design of Research.* According to extent of the revealed sleep obstructive apnea syndrome all patients included in a research were distributed into 4 groups (Table 1). The first group workers included without sleep apnea (IAH < 5 per hour), the second one — with SOAS I degree (15 > IAH ≥ 5), the third one — with SOAS II degree (30 < IAH ≤ 15), the fourth one — with SOAS III degree (IAH ≥ 30). Further hypertensive left ventricular myocardium (LVM) remodeling were investigated in all groups processes. For this purpose the patients were performed daily ABP monitoring (ABPM) by means diagnostic HTV system (“Schiller AH”, Switzerland), at same time level average and night ABP estimated. Also standard echocardiographic research conducted on device HDI-5000-CV (ATL, the USA) B-and B-induced M-mode, signs directly or indirectly characterizing hypertrophy of LVM were estimated: LVM mass index (LVMMI), thickness of posterior wall (LVPW) and interventricular septum (IVS), cross and longitudinal (on axis) diameters left atrium. LVMMI was calculated according diastolic measurements in M-mode with use of anatomically validized formula [12, 13]. To receive an LVMMI indicator the weight indexed surface area body, determined by Du Bois formula [14]. Statistical analysis was carried out with Statistica 6.0 program, correlation was estimated when calculating coefficient of Pearson cor-

(по длиннику) диаметры левого предсердия. Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась по данным диастолических измерений в М-режиме с использованием анатомически валидизированной формулы [12, 13]. Для получения показателя ИММЛЖ значение массы индексировалось на площадь поверхности тела, определенной по формуле Дюбуа [14]. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6.0, корреляцию признаков оценивали при расчете коэффициента корреляции Пирсона, достоверность различий между величинами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты в представленных группах достоверно не отличались по стажу артериальной гипертензии и значениям среднесуточного и среднего ночного АД по результатам СМАД ( $p > 0.05$ ). Группы также были однородны по сопутствующей патологии.

После проведения дисперсионного анализа и межгруппового сравнения по критерию Стьюдента с введением поправки Бонферрони ( $\alpha = 0.05$ ) было выявлено достоверное увеличение толщины задней стенки ЛЖ у пациентов с тяжелой формой СОАС ( $p < 0.05$ ). При оценке толщины МЖП тенденция к ее увеличению при выраженном СОАС также сохранялась, однако значения были не достоверны ( $p = 0.067$ ). Также была выявлена достоверная корреляция длины левого предсердия с тяжестью синдрома обструктивного апноэ во сне ( $p < 0.038$ ). При оценке ИММЛЖ отмечались достоверно более высокие значения у пациентов из группы с тяжелой формой СОАС ( $p < 0.024$ ). При проведении анализа ассоциаций исследуе-

relation, reliability differences between values was defined by Student *t*-test. Differences considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

Patients in the presented groups did not reliably differ on duration of arterial hypertension and values of average diurnal and average nocturnal ABP according to ABPM ( $p > 0.05$ ). Groups were also uniform in the accompanying pathology.

After carrying out the dispersive analysis and intergroup comparison by Student *t*-test with Bonferroni correction ( $\alpha = 0.05$ ) reliable increase in thickness of a posterior wall of left ventricle (LV) in patients with a severe form of SOAS was revealed ( $p < 0.05$ ). At IVP thickness assessment the tendency to its increase at the expressed SOAS also remained, however the values were not reliable ( $p = 0.067$ ). The reliable correlation of length of the left atrium with severity of SOAS was also revealed ( $p < 0.038$ ). At assessment of LVMMI reliably higher values at patients from group with a severe form of SOAS were noted ( $p < 0.024$ ). When carrying out the analysis of associations of the studied echocardiographic parameters with the level of a night hypoxemia which was estimated on SpO<sub>2</sub> average values the revealed tendencies to increase in left atrium on a longitudinal axis, thickness of LVPW and IVS, LVMMI remained at more expressed hypoxemia, however the found connections did not reach reliable level (Tables 2, 3).

Further, for the purpose of specification like hypertrophic remodeling of LVM in groups with various extent of SOAS, assessment of the index of relative thickness of myocardial wall (a calculation method on  $RTI = (2 \times LVPW)/EDV$ ) was performed

**Таблица 1.** Клиническая характеристика обследованных пациентов  
**Table 1.** Clinical characteristic of the examined patients

Группа / Group	Количество человек / Number of people (n)	Возраст, лет / Age, years (n ± 2σ)	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (n ± 2σ) / BMI, kg/m <sup>2</sup> (n ± 2σ)	ср. АД (n ± 2σ) / ABP av. (n ± 2σ)	Стаж АГ, лет / Duration ABP, years	ИАГ / АИИ (n ± 2σ)
Норма / Norm	28	45.6 ± 15.4	38.5 ± 15.8	148.4 ± 13.1	5.5 ± 0.2	2.6 ± 1.3
СОАС I ст. / SOAS I degree	28	48.7 ± 15.1	35.9 ± 12.8	146.6 ± 14.3	6.1 ± 0.2	8.3 ± 2.2
СОАС II ст. / SOAS II degree	24	45.6 ± 24.3	36.3 ± 10.9	156.2 ± 11.2	5.9 ± 0.3	22.3 ± 5.5
СОАС III ст. / SOAS III degree	18	50.5 ± 10.4	37.8 ± 12.8	159.5 ± 19.8	6.5 ± 0.3	53.1 ± 4.3

Примечание. СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне; ИМТ — индекс массы тела; ср. АД — среднесуточное АД по данным СМАД; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ.  
Note. SOAS — sleep obstructive apnea syndrome; BMI — body mass index; ABP av. — average ABP according to ABPM; IAH — apnea/hypopnea index.

**Таблица 2.** Размеры камер сердца в группах с различной степенью обструктивных нарушений дыхания во сне  
**Table 2.** The sizes of chambers of heart in groups with various extent of SOAS

Группа / Group	ИАГ, в час / АНИ, per hour ( $n \pm 2\sigma$ )	Средняя сатурация / Average saturation, SpO <sub>2</sub> , %	ЛП попер., см / LA cr.dm., cm ( $n \pm 2\sigma$ )	ЛП дл., см / LA long., cm ( $n \pm 2\sigma$ )	КДР, см / EDV, cm ( $n \pm 2\sigma$ )
Норма / Norm	2.6 ± 2.33	98 ± 1.34	4.0 ± 0.73	5.8 ± 1.82	5.2 ± 1.12
СОАС I ст. SOAS I degree	8.3 ± 5.21 ( $p = 0.037$ )	96 ± 1.22 ( $p = 0.031$ )	3.9 ± 0.72 ( $p = 0.066$ )	5.5 ± 1.33 ( $p = 0.061$ )	4.9 ± 0.71 ( $p = 0.073$ )
СОАС II ст. SOAS II degree	22.3 ± 7.53 ( $p = 0.028$ )	92 ± 1.42 ( $p = 0.024$ )	4.0 ± 0.82 ( $p = 0.074$ )	5.9 ± 1.41 ( $p = 0.056$ )	4.9 ± 0.82 ( $p = 0.067$ )
СОАС III ст. SOAS III degree	53.1 ± 4.34 ( $p = 0.018$ )	89 ± 1.43 ( $p = 0.026$ )	4.2 ± 1.24 ( $p = 0.059$ )	6.2 ± 2.05 ( $p = 0.042$ )	5.1 ± 0.81 ( $p = 0.077$ )

Примечание. ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ЛП попер. — поперечный размер левого предсердия, ЛП дл. — размер левого предсердия по длиннику, КДР — конечнодиастолический размер ЛЖ.

Note. IAH — apnea/hypopnea index, LA cr.dm. — cross dimension of left atrium, LA long. — the volume of the left atrium on a longitudinal axis, EDV — end-diastolic volume of left ventricle.

мых эхокардиографических параметров с уровнем ночной гипоксемии, который оценивался по значениям SpO<sub>2</sub> ср., сохранялись выявленные тенденции к увеличению ЛП по длиннику, толщины ЗСЛЖ и МЖП, ИММЛЖ при более выраженной гипоксемии, однако обнаруженные связи не достигли уровня достоверности (табл. 2, 3).

Далее, с целью уточнения типа гипертрофического ремоделирования ЛМЖ в группах с различной степенью обструктивных нарушений дыхания во сне, была выполнена оценка индекса относительной толщины стенки миокарда (расчетным методом по формуле ИОТ = (2 × ЗСЛЖ)/КДР) [12] (см. табл. 3). В итоге выявлена отчетливая тенденция к формированию преимущественно концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка (ИОТ > 0.42) у пациентов с более выраженными обструктивными нарушениями дыхания во сне (рис. 1).

[12] (see Table 3). As a result the distinct tendency to forming of mainly concentric hypertrophy of LVM (RTI > 0.42) at patients with more expressed SOAS is revealed (Fig. 1).

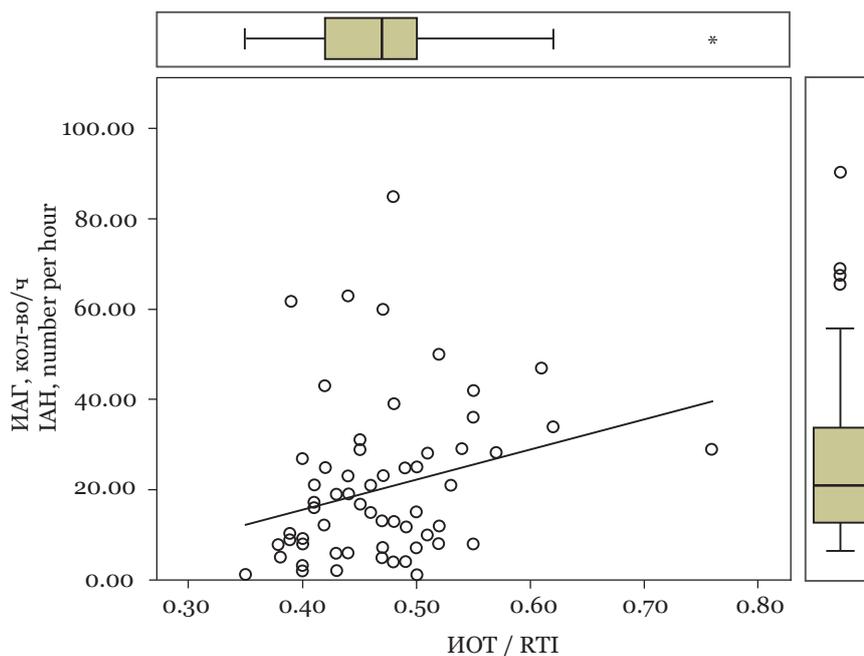
Thus, the analysis of the obtained data confirms potential impact of SOAS in patients with AH and SOAS on forming of signs of a hypertrophy of LVM and dilatation of the left atrium. It can indicate existence of independent pathogenetic impact of periodic obstruction of the upper airways on forming of hypertensive heart. At the same time more expressed correlative connection of the studied echocardiographic parameters with the number of respiratory events (IAH) in comparison with the level of nocturnal hypoxemia (SpO<sub>2</sub> av.) (see Fig. 1) can testify to the leading role of periodic hyper activation of sympathetic nervous system during apnea episodes. Episodes of hyper activation of the SNS against the

**Таблица 3.** Эхокардиографические параметры гипертрофии миокарда ЛЖ в группах с различной степенью обструктивных нарушений дыхания во сне  
**Table 3.** Echocardiographic parameters of hypertrophy of LVM in groups with various extent of SOAS

Группа / Group	ИАГ, в час / АНИ, per hour ( $n \pm 2\sigma$ )	Средняя сатурация / Average saturation, SpO <sub>2</sub> , %	Толщина МЖП, см / Thickness of IVS, cm ( $n \pm 2\sigma$ )	Толщина ЗСЛЖ, см / Thickness of LVPW, cm ( $n \pm 2\sigma$ )	ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>   LVMMI, g/m <sup>2</sup> ( $n \pm 2\sigma$ )	ИОТ / RTI
Норма / Norm	2.6 ± 2.33	98 ± 1.34	1.1 ± 0.13	1.1 ± 0.21	103.2 ± 28.41	0.431 ± 0.014
СОАС I ст. SOAS I degree	8.3 ± 5.21 ( $p = 0.037$ )	96 ± 1.22 ( $p = 0.031$ )	1.2 ± 0.62 ( $p = 0.063$ )	1.1 ± 0.32 ( $p = 0.074$ )	105.6 ± 17.82 ( $p = 0.079$ )	0.454 ± 0.012 ( $p = 0.034$ )
СОАС II ст. SOAS II degree	22.3 ± 7.53 ( $p = 0.028$ )	92 ± 1.42 ( $p = 0.024$ )	1.2 ± 0.41 ( $p = 0.074$ )	1.2 ± 0.31 ( $p = 0.069$ )	116.4 ± 19.13 ( $p = 0.065$ )	0.478 ± 0.017 ( $p = 0.027$ )
СОАС III ст. SOAS III degree	53.1 ± 4.34 ( $p = 0.018$ )	89 ± 1.43 ( $p = 0.026$ )	1.3 ± 0.62 ( $p = 0.088$ )	1.3 ± 0.44 ( $p = 0.039$ )	133.3 ± 26.21 ( $p = 0.041$ )	0.498 ± 0.014 ( $p = 0.022$ )

Примечание. ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, ИММЛЖ — индекс массы ЛМЖ, ИОТ — индекс относительной толщины стенки ЛМЖ.

Note. AHI — apnea/hypopnea index, IVS — interventricular septum, LVPW — posterior wall of LV, LVMMI — LVM mass index, RTI — relative thickness index of LVM.



**Рис. 1.** Выявленные корреляции индекса относительной толщины (ИОТ) миокарда левого желудочка с критериями тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне (линейный регрессионный анализ)  
**Fig. 1.** The revealed correlations of the relative thickness index (RTI) of LVM with criteria of severity of SOAS (the linear regression analysis)

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о возможном влиянии обструктивных нарушений дыхания во сне у пациентов с АГ и СОАС на формирование признаков гипертрофии миокарда левого желудочка и дилатации левого предсердия. Это может указывать на наличие независимого патогенетического влияния периодической обструкции верхних дыхательных путей на формирование гипертонического сердца. При этом более выраженная корреляционная связь исследуемых эхокардиографических параметров с количеством респираторных событий (ИАГ) по сравнению с уровнем ночной гипоксемии ( $SpO_2$  ср.) (см. рис. 1) может свидетельствовать о ведущей роли именно периодической гиперактивации симпатической нервной системы во время эпизодов апноэ. Эпизоды гиперактивации СНС на фоне характерных чередований гипоксии — реоксигенации, вероятно, способствуют запуску всей последующей патогенетической цепи нарушений нейрогуморальной регуляции при данном синдроме. По-видимому, именно частота респираторных эпизодов, а не средний уровень ночной гипоксемии как таковой, играет при этом ведущую патогенетическую роль.

С данной гипотезой, требующей уточнения в более масштабных исследованиях, согласуются и отдельные литературные данные [15, 16]. Пред-

characteristic alternations of hypoxia — reoxygenation probably trigger all subsequent pathogenetic chain of disturbances of neurohumoral regulation at this syndrome. Apparently, the frequency of respiratory episodes, but not the average level of nocturnal hypoxemia per se, plays at the same time the great role in pathogenesis.

Separate literature data also will approve this hypothesis requiring specification in more large-scale researches [15, 16]. Future comparison of the obtained data with studying of influence of separate pathogenetic mechanisms of SOAS on processes of remodeling left ventricular myocardium when forming chronic pulmonary hypertension at this category of patients is of a great interest. Existence of essential pathogenetic differences in mechanisms of remodeling of the left and right chambers of heart at SOAS is quite probable. Specification of details of pathogenesis of cardiovascular complications at SOAS can promote optimization of medical tactics at this category of patients such as the choice of more effective modes of instrumental respiratory therapy, additional use of inhalation of oxygen if necessary. Forming of mainly concentric hypertrophy of LVM in patients with AH against the SOAS testifies probably to initial stages of remodeling of heart in this category of patients, leaving chance of reversibility of this process. Future researches

ставляет интерес сопоставление в будущем полученных данных с изучением влияния отдельных патогенетических механизмов обструктивного апноэ во сне на процессы ремоделирования миокарда правого желудочка при формировании хронической легочной гипертензии у этой категории пациентов. Вполне вероятно наличие существенных патогенетических различий в механизмах ремоделирования левых и правых отделов сердца при СОАС. Уточнение деталей патогенеза сердечно-сосудистых осложнений при СОАС может способствовать оптимизации лечебной тактики у данной категории пациентов: выбору более эффективных режимов аппаратной респираторной терапии, дополнительному использованию ингаляции кислорода при необходимости. Формирование преимущественно концентрической гипертрофии МЛЖ у пациентов с АГ на фоне СОАС свидетельствует, вероятно, о начальных стадиях ремоделирования сердца у этой категории пациентов, оставляя шанс на обратимость этого процесса. Актуальной темой будущих исследований представляется изучение возможности обратного ремоделирования миокарда правого и левого желудочка на фоне эффективной коррекции СОАС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать гипотезу о независимой роли эпизодов ночной обструкции верхних дыхательных путей в процессе гипертонического ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом с определяющим механизмом гиперактивации симпатической нервной системы и формированием при этом концентрической гипертрофии. В этой связи определенные практические пер-

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бикметова А.В. Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во сне: клиническая значимость, взаимосвязь с артериальной гипертензией, принципы диагностики и лечения // Вятский мед. вестн. 2011. № 1. С. 3–8.
2. Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практ. руководство для врачей. М., 2013. 180 с.
3. Калинин А.Л. Синдром обструктивного апноэ сна — фактор риска артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2003. № 2. С. 37–41.
4. Butt M., Dwivedi G., Khair O., Lip G.Y.H. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease // *Int. J. Cardiol.* 2010. Vol. 139. P. 7–16.
5. Fletcher E.C. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure // *Respir. Physiol.* 2000. Vol. 119 (2–3). P. 189–197.

studying the possibility of the return remodeling of myocardium of the right and left ventricle are of current interest subject of against the effective correction of SOAS.

## CONCLUSION

Results of the conducted research allow to formulate a hypothesis of an independent role of episodes of nocturnal obstruction of the upper airways in the course of hypertensive myocardial remodeling of the left ventricle in patients with a metabolic syndrome with the defining mechanism of hyperactivation of sympathetic nervous system and forming at the same time the concentric hypertrophy. In this regard there are certain practical possibility of involution of a hypertrophy of myocardium of the left ventricle with considerable decrease in cardiovascular risks against the background of effective correction of sleep obstructive apnea syndrome as trigger of all subsequent pathogenetic chain of neurohumoral disturbances.

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

спективы представляет возможность обратного развития гипертрофии миокарда левого желудочка со значительным снижением сердечно-сосудистых рисков на фоне эффективной коррекции нарушений дыхания во сне как пускового механизма всей последующей патогенетической цепи нейрогуморальных нарушений.

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

## REFERENCES

1. Bikmetova A.V. (2011). Sleep obstructive apnea-hypopnea syndrome: clinical importance, interrelation with arterial hypertension, principles of diagnostics and treatment. *Vyatka Med. Bull.*, 1, 3–8. In Russ.
2. Buzunov R.V., Legeyda I.V., Tsareva E.V. (2013). *Snoring and a Syndrome of Obstructive Sleep Apnea in Adults and Children. Practical Guidance for Doctors.* Moscow, 180 p. In Russ.
3. Kalinkin A.L. (2003). Sleep obstructive apnea syndrome — risk factor of arterial hypertension. *Arterial Hypertension*, 2, 37–41. In Russ.
4. Butt M., Dwivedi G., Khair O., Lipm G.Y.H. (2010). Sleep obstructive apnea and cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.*, 139, 7–16.
5. Fletcher E.C. (2000). Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir. Physiol.*, 119, 2–3, 189–197.

6. Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxemia // *Lancet*. 1994. Vol. 344. P. 643–645.
7. Lindberg E., Elmasry A., Gislason T. et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159 P. 6024–6027.
8. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study // *JAMA*. 2000. Vol. 283 (14). P. 1829–1836.
9. Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Галявич Р.А. Обструктивное апноэ сна и метаболический синдром // *Доктор.ру*. 2007. № 4 (35). С. 5–9.
10. Свирыаев Ю.В. Синдром обструктивного апноэ во сне у больных с артериальной гипертензией и ожирением: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2010. 40 с.
11. Чазова И.Е., Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения // *Кардиология*. 2002. № 11. С. 86–92.
12. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества по количественной оценке структуры и функции камер сердца // *Рос. кардиол. журн.* 2012. № 3 (95). 28 с.
13. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // *Am. J. Cardiol.* 1986. Vol. 57. P. 450–458.
14. Du Bois D., Du Bois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known 1916 // *Nutrition*. 1989. Vol. 5 (5). P. 303–311.
15. Ziegler M.G., Mills P.J., Loreda J.S. Ancoli-Israel S., Dimsdale J.E. Effect of continuous positive airway pressure on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea // *Chest*. 2001. Vol. 120. P. 887–893.
16. Marin J.M., Agusti A., Villar I. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension // *JAMA*. 2012. Vol. 307 (20). P. 2169–2176.
6. Hoffstein V. (1994). Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxemia. *Lancet*, 344, 643–645.
7. Lindberg E., Elmasry A., Gislason T. et al. (1999). Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 159, 6024–6027.
8. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. et al. (2000). Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA*, 283, 14, 1829–1836.
9. Litvin A.Yu., Chazova I.E., Galyavich R.A. (2007). Sleep obstructive apnea and metabolic syndrome. *Doctor.Ru*, 4, 35, 5–9. In Russ.
10. Sviryaev Yu.V. (2010). *Sleep obstructive apnea syndrome in patients with arterial hypertension and obesity*: Abstract of theses, St.-Petersburg, 40 p. In Russ.
11. Chazova I.E., Litvin A.Yu. (2002). Sleep obstructive apnea syndrome and related cardiovascular complications. *Cardiology*, 11, 86–92. In Russ.
12. The recommendations of the European Echocardiographic Association and the American Echocardiographic Society about quantitative assessment of structure and function of chambers of heart. (2012). *Russ. Cardiol. J.*, 3, 95, 28. In Russ.
13. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.*, 57, 450–458.
14. Du Bois D., Du Bois E.F. (1989). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known 1916. *Nutrition*, 5, 5, 303–311.
15. Ziegler M.G., Mills P.J., Loreda J.S. Ancoli-Israel S., Dimsdale J.E. (2001). Effect of continuous positive airway pressure on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 120, 887–893.
16. Marin J.M., Ahusti A., Villar I. (2012). Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*, 307, 20, 2169–2176.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Яковлев Алексей Владимирович** — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и гемотрансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель кардиологического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД».

**Пономарев Сергей Владимирович** — врач-терапевт приемного отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» (Новосибирск).

**Рябиков Андрей Николаевич** — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и гемотрансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

## ABOUT THE AUTHORS

**Yakovlev Aleksey Vladimirovich** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University; Chief of the Cardiological Department, “RR” OJSK, Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavnyy (Novosibirsk).

**Ponomarev Sergey Vladimirovich** — Therapist of Reception Ward, “RR” OJSK, Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavnyy (Novosibirsk).

**Ryabikov Andrey Nikolaevich** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher of Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk).

**Yakovleva Natalya Faritovna** — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice (Family Medicine), Novosibirsk State Medical University.

**Яковлева Наталья Фаритовна** — канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Образец цитирования:** Яковлев А.В., Пономарев С.В., Рябиков А.Н., Яковлева Н.Ф. Исследование механизмов ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и обструктивным апноэ во сне // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 1. С. 119–128.

**Citation example:** Yakovlev A.V., Ponomarev S.V., Ryabikov A.N., Yakovleva N.F. (2019). Research of mechanisms of myocardial remodelling of the left ventricle in patients with metabolic sleep obstructive apnea syndrome. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 119–128.



### ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее — JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование.

Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: [www.ngmu.ru/cozo/mos](http://www.ngmu.ru/cozo/mos));

4) для сотрудников ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (далее — НГМУ) — *экспертное заключение* отдела координации федеральных программ, конкурсных проектов и инновационного развития управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ (см. [www.ngmu.ru](http://www.ngmu.ru)); для сторонних авторов — *направление на опубликование* на фирменном бланке организации, на базе которой выполнено оригинальное научное исследование, за подписью ответственного должностного лица.

### ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Текст статьи набирается в текстовом редакторе Microsoft Word, Open Office и др., все поля 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Текст статьи необходимо направить в редакцию JSMS в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. текст.doc. Допускается отправка файлов в форматах doc, docx.

2. ФИО авторов набирается строчными буквами курсивом на русском языке. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

3. Город и название мест работы авторов оформляются строчными буквами курсивом на русском языке.

4. Статья должна содержать аннотацию на русском языке. В аннотации должны быть изложены цели исследования, основные процедуры, результаты оригинальных исследований и выводы. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова», после него до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному индексированию статьи в поисковых системах и системах цитирования. Аннотацию необходимо направить в редакцию JSMS вместе с текстом статьи в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. аннотация.doc. Также предоставляются сведения о каждом из авторов: фами-

лия, имя, отчество (полностью на русском языке и в транслитерации), ученые звания и ученая степень, должность, место работы, рабочий телефон и адрес электронной почты (e-mail). Сведения необходимы для обработки публикаций в базе данных Российского индекса научного цитирования и других системах цитирования. Аннотация, ключевые слова, информация об авторах и название учреждений должны быть также предоставлены на английском языке.

5. Таблицы помещаются в текст статьи. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте (например, табл. 1, табл. 2 и т. д.).

6. Рисунки вставляются в текст статьи, а также предоставляются в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif с разрешением не менее 300 dpi. Рисунки должны быть контрастными и четкими, буквы, цифры и символы на них должны быть различимы. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Фотографии людей не должны быть узнаваемыми, либо к ним должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте — рис. 1, рис. 2 и т. д. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски.

7. В тексте статьи используются следующие заголовки: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список литературы.

8. Используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не применяются сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому использованию этого сокращения в тексте.

9. Обязательно наличие списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются арабскими цифрами в квадратных скобках, в полном соответствии с нумерацией списка литературы. Ссылки в тексте статьи должны даваться последовательно по возрастанию: [1]...[2]...[3]... и т. д. Развернутое описание источника в списке литературы предоставляется по ГОСТ 7.0.5-2008. Список литературы должен содержать публикации за последние 5 лет. В списке литературы все информационные источники перечисляются в порядке их цитирования.

10. Редакция JSMS берет на себя присвоение каждой публикуемой статье номера УДК и осуществление полного перевода статьи на английский язык.

11. Статьи, не соответствующие указанным редакцией требованиям, к опубликованию не принимаются.

## **ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРИНИМАЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ**

1. Рукописи статей, поступивших в редакцию, направляются для рецензирования членам редакционного совета с целью их экспертной оценки на предмет соответствия требованиям JSMS и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рецензенты уведомляются о том, что в целях обеспечения авторских и других неимущественных прав присланные рукописи не подлежат разглашению, копированию, распространению. Рецензирование проводится анонимно.

При отказе в направлении на рецензирование представленной автором рукописи редакция направляет автору мотивированный ответ в электронном виде.

Редакция журнала по письменному запросу направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. Авторы обязаны учесть замечания рецензентов и внести в статью соответствующие исправления или предоставить мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

Редакционная коллегия принимает решение о возможности публикации статьи или отклоняет её по результатам рецензирования.

Рецензии хранятся в редакции журнала в течение 5 лет с момента публикации.

2. Редакцией не допускаются к публикации:

— статьи, тематика которых не соответствует научному направлению журнала;

— статьи, авторы которых отказываются от технической доработки статей;

— статьи, авторы которых не внесли конструктивные замечания рецензента в текст статьи и не предоставили мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

В случае отклонения статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. Редакция JSMS не хранит рукописи, не принятые к печати. Рукописи, принятые к публикации, не возвращаются.

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
28 февраля 2018 г.

Journal of Siberian Medical Sciences является преемником журнала «Медицина и образование в Сибири», который был включен ВАК Минобрнауки России в Перечень рецензируемых научных изданий

Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны  
При перепечатке материалов из журнала Journal of Siberian Medical Sciences ссылка на источник — обязательна  
Ответственность за достоверность сведений в рекламе несет рекламодатель

Электронная версия (аннотированное содержание) доступна по адресам:  
<http://jsms.ngmu.ru>  
<https://elibrary.ru>

Выпускающий редактор: *В.Г. Кузнецова*  
Дизайн обложки: *Ю.В. Студеникина*  
Корректурa: *Е.В. Егоров*  
Компьютерная верстка и дизайн: *О.В. Пустынникова, И.А. Тимошенко*  
Ответственный за перевод: *Т.Ф. Извекова*

Подписано в печать 30.03.2019. Формат 60 × 84/8  
Бумага Color Copy. Гарнитура Georgia.  
Усл. печ. л. 15,84. Тираж 1000 экз. Изд. 52 с.

Оригинал-макет изготовлен Издательско-полиграфическим центром НГМУ  
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4  
E-mail: [sibmedizdat@mail.ru](mailto:sibmedizdat@mail.ru)  
Тел.: (383) 225-24-29

Отпечатано в типографии Издательско-полиграфического центра НГМУ  
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4  
Тел.: (383) 225-24-29

ISSN 2542-1174



9 772542 117003