

ISSN 2542-1174



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

2
2020

OPEN
ACCESS

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Volume 2 (2020)

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)**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
(Казахстан)**Шкурупий В.А.**, акад. РАН (Россия)**CHAIR OF EDITORIAL COUNCIL****Marinkin I.O.**, Prof. (Russia)**EDITOR-IN-CHIEF****Pospelova T.I.**, Prof. (Russia)**DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF****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)**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)**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****Биттер И.**, проф. (Венгрия)**Бьерклунд Йохансен Т.Е.**, проф. (Норвегия)**Галицкий Ф.А.**, проф. (Казахстан)**Генералов И.И.**, проф. (Беларусь)**Зонова Е.В.**, проф. (Россия)**Карабинцева Н.О.**, проф. (Россия)**Климонтов В.В.**, проф. (Россия)**Ковынев И.Б.**, проф. (Россия)**Кондюрина Е.Г.**, проф. (Россия)**Кохно В.Н.**, проф. (Россия)**Краснов В.А.**, проф. (Россия)**EDITORIAL BOARD****Bitter I.**, Prof. (Hungary)**Bjerkklund 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
Web: 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
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
Web: 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
Web: <http://jsms.ngmu.ru>



СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	ORIGINAL RESEARCHES
Прогностическое значение сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов при множественной миеломе в реальной клинической практике Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Хальзов К.В., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н. О необходимости введения фармацевтико-технологического испытания «Однородность массы разделенных таблеток» в Государственную Фармакопею России Егорова С.Н., Павлова А.И., Хафизова Г.Ф., Хаятов А.Р., Воробьева Н.В. Разработка методик изолирования лекарственных веществ из крови в рамках реализации Приказа МЗ РФ № 933н Моров П.В., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. Влияние гепарина и этанола на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле» Хомутов А.Е., Лизунова А.С. Влияние постоянного электрического тока на структурную организацию эндотелиоцитов кровеносных капилляров десен больных хроническим маргинальным гингивитом Самойлов К.О. Травматические эффекты психотического состояния Жданок Д.Н., Овчинников А.А., Гревцова В.В. Немедикаментозные программы реабилитации пациентов с абактериальными простатитами Несина И.А., Кулишова Т.В., Потеряева Е.Л., Смирнова Е.Л. Оценка некоторых гормонально-метаболических показателей у женщин различных возрастных групп Потеряева Е.Л., Смирнова Е.Л., Селятицкая В.Г., Галанова Ж.М., Несина И.А. Эндогенные ингибиторы синтеза оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией Стафеев А.Н., Логвиненко Н.И., Терешков П.П., Мельник А.В., Астраков С.В.	4 Prognostic value of serum immunoglobulin free light chains in multiple myeloma in real clinical practice Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Khalzov K.V., Kovynev I.B., Nechunaeva I.N. 20 On the need for introducing the pharmaceutical-technological test “Uniformity of mass of subdivided tablets” in the State Pharmacopeia of Russia Egorova S.N., Pavlova A.I., Khafizova G.F., Khayatov A.R., Vorobyova N.V. 30 Development of methods for isolating medicinal substances from blood in framework of implementation of the RF Ministry of Health Order No. 933n Morov P.V., Strelova O.Yu., Kuklin V.N. 42 Effect of heparin and ethanol on orientation exploratory behavior of rats in the Open field test Khomutov A.E., Lizunova A.S. 50 Effect of direct electric current on the structural organization of endotheliocytes of gingival blood capillaries in patients with chronic marginal gingivitis Samoilov K.O. 59 Traumatic effects of psychotic state Zhdanok D.N., Ovchinnikov A.A., Grevtsova V.V. 67 Drug-free rehabilitation programs for patients with abacterial prostatitis Nesina I.A., Kulishova T.V., Poteryaeva E.L., Smirnova E.L. 77 Evaluation of certain hormonal and metabolic parameters in women of different age groups Poteryaeva E.L., Smirnova E.L., Selyatitskaya V.G., Galanova Zh.M., Nesina I.A. 89 Endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis in patients with bronchial asthma associated with arterial hypertension Stafeev A.N., Logvinenko N.I., Tereshkov P.P., Melnik A.V., Astrakov S.V.
ОБЗОР	REVIEW
Генетическая предрасположенность к формированию рубцов при акне Немчанинова О.Б., Черникова Е.В., Максимова Ю.В., Решетникова Т.Б., Спицына А.В., Максимов В.Н.	98 Genetic predisposition to the formation of acne scars Nemchaninova O.B., Chernikova E.V., Maksimova Yu.V., Reshetnikova T.B., Spitsyna A.V., Maksimov V.N.

Прогностическое значение сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов при множественной миеломе в реальной клинической практике

Скворцова Н.В.¹, Поспелова Т.И.¹, Хальзов К.В.¹, Ковынев И.Б.¹, Нечунаева И.Н.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Городской гематологический центр (Новосибирск)

Prognostic value of serum immunoglobulin free light chains in multiple myeloma in real clinical practice

Skvortsova N.V.¹, Pospelova T.I.¹, Khalzov K.V.¹, Kovynev I.B.¹, Nechunaeva I.N.²

¹Novosibirsk State Medical University

²City Clinical Hospital No. 2, City Hematology Center (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Проведена оценка диагностического и прогностического значения исследования сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов κ и λ (СЛЦ- κ и СЛЦ- λ) и их соотношения (κ/λ СЛЦ) у пациентов с множественной миеломой (ММ). Обследовано 206 больных с впервые диагностированной ММ, наблюдавшихся в Гематологическом центре г. Новосибирска в период с 2012 по 2017 г. Медиана возраста обследуемых составила 67 лет (32–82 года). В контрольную группу включено 56 условно здоровых лиц: 34 женщины (60.7 %), 22 (39.3 %) мужчины, медиана возраста в этой группе — 62 года (40–68 лет). Концентрацию СЛЦ- κ и СЛЦ- λ (мг/л) в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом.

Установлено, что у больных ММ уровень секреции сывороточных СЛЦ- κ или СЛЦ- λ был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и различался в зависимости от типа ММ ($p < 0.005$). Диагностическая чувствительность количественного определения СЛЦ и их соотношения при ММ составила 98.54 %, по сравнению с 94.17 % при стандартном иммунохимическом исследовании. Значения соотношения κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 , а также уровень СЛЦ- κ и СЛЦ- λ выше медианы, полученной в целом по группе (СЛЦ- $\kappa \geq 702.0$ и СЛЦ- $\lambda \geq 493.2$ мг/л), коррелируют с известными факторами неблагоприятного прогноза при ММ (с высоким уровнем β_2 -микроглобулина (> 3.5 мг/л) ($r = 0.461$, $p < 0.001$), плазмноклеточной инфильтрацией костного мозга > 24 % ($r = 0.420$, $p < 0.001$), почечной недостаточностью (креатинин > 177 мкмоль/л) ($r = 0.380$, $p < 0.002$), а также с высоким уровнем ЛДГ (> 450 ед./л) ($r = 0.520$, $p < 0.001$) и ассоциируются с неблагоприятным исходом. Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе пациентов с κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 составила 49 мес по сравнению с 76 мес в группе с κ/λ СЛЦ 0.04 – 65 ($p < 0.001$), 5-летняя ОВ — 42 и 75 % соответственно ($p < 0.001$).

Таким образом, определение сывороточных СЛЦ в сыворотке крови больных ММ повышает диагностические возможности и может быть использовано для оценки прогноза их выживаемости. Значение соотношения κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 позволяет разделить пациентов с ММ на группы риска с достоверно различающимися исходами и может применяться для выявления больных с высоким риском, нуждающихся в более агрессивной терапии и детальном мониторинге ответа на нее.

Ключевые слова: множественная миелома, свободные легкие цепи иммуноглобулинов, диагностика, прогноз, общая выживаемость.

ABSTRACT

The diagnostic and prognostic value of the study of serum immunoglobulin free light chains kappa and lambda (FLC- κ and FLC- λ) and their ratio (FLC κ/λ) in patients with multiple myeloma (MM) was evaluated. The study involved

Поступила 19.09.2019
Принята 15.10.2019

*Автор, ответственный за переписку

Скворцова Наталья Валерьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nata_sk78@mail.ru

Received 19.09.2019
Accepted 15.10.2019

*Corresponding author

Skvortsova Nataliya Valeryevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nata_sk78@mail.ru

206 patients with newly diagnosed MM which were observed in Novosibirsk Hematology Center from 2012 to 2017. The median age of the subjects was 67 years (32–82 years). The control group included 56 conditionally healthy individuals: 34 women (60.7%), 22 (39.3%) men, and the median age in this group was 62 years (40–68 years). The concentration of FLC- κ and FLC- λ (mg/l) in blood serum was determined by immunoturbidimetric method.

It was found that in patients with MM, the secretion level of serum FLC- κ or FLC- λ was statistically significantly higher in comparison with the control group and differed depending on the type of MM ($p < 0.005$). The diagnostic sensitivity of the quantitative determination of FLCs and their ratio in MM was 98.54%, compared with 94.17% in a standard immunochemical study. The values of the FLC κ / λ ratio < 0.04 or > 60 , as well as the level of FLC- κ and FLC- λ are higher than the median obtained for the whole group (FLC- $\kappa \geq 702.0$ and FLC- $\lambda \geq 493.2$ mg/l); correlate with the known unfavorable prognosis factors for MM — with a high β_2 -microglobulin level (> 3.5 mg/l) ($r = 0.461$, $p < 0.001$), plasma cell infiltration of bone marrow $> 24\%$ ($r = 0.420$, $p < 0.001$), and renal failure (creatinine > 173 $\mu\text{mol/l}$) ($r = 0.380$, $p < 0.002$), and also with a high level of LDH (> 450 units/l) ($r = 0.520$, $p < 0.001$) — and are associated with an adverse outcome. The median overall survival (OS) in the group of patients with FLC $\kappa / \lambda < 0.04$ or > 65 was 35 months compared with 60 months in the group with FLC $\kappa / \lambda 0.04$ –65 ($p < 0.001$), 5-year OS — 42 and 75% respectively ($p < 0.001$).

Thus, the determination of serum FLCs in the blood serum of patients with MM increases diagnostic capabilities and can be used to assess the survival prognosis. The value of the FLC κ / λ ratio < 0.04 or > 65 allows us to divide patients with MM into risk groups with significantly different outcomes and can be used to identify patients with high risk who need more aggressive therapy and more detailed monitoring of the response to it.

Keywords: multiple myeloma, immunoglobulin free light chains, diagnosis, prognosis, survival.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, множественная миелома (ММ) — это неизлечимая злокачественная опухоль из плазматических клеток, которой страдают преимущественно пожилые люди [1]. Прогноз пациентов с ММ значительно отличается в зависимости от биологии опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга (КМ), а также факторов, связанных с организмом больного. В связи с этим очень важным аспектом является распределение пациентов с ММ на группы риска, позволяющие оптимизировать и выбрать наиболее подходящие режимы терапии с целью минимизации осложнений со стороны внутренних органов и устранения побочных эффектов лечения [1–2].

Основные используемые в настоящее время прогностические системы (ISS, rISS, Durie — Salmon) были разработаны еще во времена применения традиционной химиотерапии (алкилирующими лекарственными агентами), в связи с чем их прогностическая значимость на современном этапе нуждается в пересмотре, а поиск новых надежных и легко определяемых прогностических маркеров, отражающих биологию опухоли, является чрезвычайно актуальным [3–6]. В исследованиях последних лет появляется все больше данных о диагностической и прогностической роли свободных сывороточных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) при таких парапротеинемических состояниях, как моноклональная гаммапатия неуточненного генеза (MGUS), тлеющая миелома и солитарная плазмочитома [7–9]. В работах ряда авторов доказана диагностическая и

INTRODUCTION

As you know, multiple myeloma (MM) is an incurable malignant tumor of plasma cells which affects mainly elderly people [1]. The prognosis of patients with MM significantly differs depending on the biology of the tumor substrate, bone marrow (BM) microenvironment, as well as factors related to the patient's body. In this regard, a very important aspect is the distribution of patients with MM into risk groups, allowing to optimize and select the most appropriate treatment regimens in order to minimize complications from internal organs and eliminate side effects of treatment [1–2].

The main prognostic systems currently used (ISS, rISS, Durie-Salmon) were developed as far back as the use of traditional chemotherapy (alkylating drug agents), and therefore their prognostic significance at the present stage needs to be reconsidered, and the search for new reliable and easily determined prognostic markers reflecting the tumor biology is extremely relevant [3–6]. In recent years, more and more data have appeared on the diagnostic and prognostic role of serum immunoglobulin free light chains (FLC) in paraproteinemic conditions, such as monoclonal gammopathy of undefined origin (MGUS), smoldering myeloma, and solitary plasmacytoma [7–9]. A number of authors have proved the diagnostic and prognostic role of FLC in patients with symptomatic multiple myeloma, which served as the basis for the International Myeloma Working Group (IMWG) to include the assessment of serum free light chains in the criteria

прогностическая роль СЛЦ у пациентов с симптоматической множественной миеломой, что послужило основанием для включения оценки свободных сывороточных легких цепей Международной рабочей группой по изучению миеломы (IMWG) в критерии строгого полного ответа на терапию (sCR) [10–16]. Однако на сегодняшний день остаются некоторые разногласия относительно важности оценки сывороточных СЛЦ, что обуславливает актуальность изучения их прогностической роли при множественной миеломе в реальной клинической практике [17–21].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическое и прогностическое значение исследования свободных легких цепей иммуноглобулинов κ и λ (СЛЦ- κ и СЛЦ- λ) и их соотношения κ/λ СЛЦ в сыворотке крови больных с впервые диагностированной множественной миеломой в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов проведено у 206 пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, госпитализированных в гематологическое отделение ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск) в период с 2012 по 2017 г. (основная группа). Характеристики больных и показатели, существенные для данного исследования, представлены в табл. 1. Медиана возраста больных составила 67 лет (от 32 до 82 лет). Среди пациентов преобладали лица пожилого и старческого возраста (60–74 года — 104 (50.5 %) чел., старше 75 лет — 43 пациента (20.87 %)), больные среднего возраста составили 23.78 % (49 чел.) исследуемой популяции, и только 10 (4.85 %) пациентов были моложе 44 лет. Женщин было в 2 раза больше, чем мужчин (132 (64.08 %) и 74 (35.92 %) пациента соответственно), соотношение 1.78 : 1 (см. табл. 1). Согласно классификации Durie — Salmon, у большинства пациентов была диагностирована IIIA и IIIB стадии MM (у 87 (42.23 %) и 54 (26.21 %) больных соответственно), IIA стадия — у 60 (29.13 %) и IA стадия — только у 5 (2.43 %) больных. Среди иммунологических вариантов наиболее часто диагностировалась миелома IgG — у 134 (65.05 %) чел., а также вариант MM Бенс — Джонса с изолированной секрецией легких цепей иммуноглобулинов — у 32 (15.53 %) пациентов соответственно. С меньшей частотой регистрировался иммунологический вариант IgA — у 28 (13.59 %) пациентов, а также вариант несекретирующей MM — у 12 (5.82 %) больных соответственно

of a stringent complete response to therapy (sCR) [10–16]. However, today there are some disagreements regarding the importance of evaluating serum FLC, which makes it relevant to study their prognostic role at multiple myeloma in real clinical practice [17–21].

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the diagnostic and prognostic significance of the study of immunoglobulin free light chains κ and λ (FLC- κ and FLC- λ) and their ratio FLC κ/λ in the blood serum of patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

The study of serum immunoglobulin free light chains was carried out in 206 patients with newly diagnosed multiple myeloma taken to the Hematology Department of City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk) from 2012 to 2017 (the main group). Characteristics of patients and indicators relevant to this research are presented in Table 1. The median age of patients was 67 years (from 32 to 82 years). Elderly and senile age (60–74 years old — 104 (50.5%) patients, over 75 years old — 43 patients (20.87%)) prevailed among patients, middle-aged patients made up 23.78% (49 individuals) of the study population, and only 10 (4.85%) patients were younger than 44 years old. There were 2 times more women than men (132 (64.08%) and 74 (35.92%) patients respectively), the ratio was 1.78 : 1 (see Table 1). According to the Durie-Salmon classification, IIIA and IIIB stages of MM were diagnosed in most patients (87 (42.23%) and 54 (26.21%) patients respectively), IIA stage — in 60 (29.13%) and IA stage — only in 5 (2.43%) patients. Among immunological variants, the IgG myeloma was most often diagnosed — in 134 (65.05%) patients, as well as the Bence Jones variant of MM with isolated secretion of immunoglobulin light chains — in 32 (15.53%) patients respectively. The IgA immunological variant was recorded with less frequency — in 28 (13.59%) patients, as well as the non-secreting MM variant — in 12 (5.82%) patients respectively (see Table 1). The median follow-up was 36.2 months (4–72 months).

When analysing the unfavorable prognosis factors, in 21.36% of the patients included in the study, signs of kidney dysfunction (creatinine level ≥ 176 $\mu\text{mol/L}$) were determined; in 42.7% of patients anemia was recorded (Hb < 100 g/l); an increase in

(см. табл. 1). Медиана срока наблюдения за больными составила 36.2 мес (4–72 мес).

При анализе факторов неблагоприятного прогноза у 21.36 % пациентов, включенных в исследование, определялись признаки повреждения функции почек (уровень креатинина ≥ 176 мкмоль/л); у 42.7 % регистрировалась анемия (Hb < 100 г/л); увеличение уровня $\beta 2$ -микроглобулина (> 3.5 мг/л), снижение альбумина (< 35 г/л), гиперкальциемия (Ca ≥ 2.7 ммоль/л), а

$\beta 2$ -microglobulin (> 3.5 mg/l), a decrease in albumin (< 35 g/l), hypercalcemia (Ca ≥ 2.7 mmol/l), as well as an increase in LDH level were observed in 40.29, 30.10, 25.73 and 30.10% of patients with MM respectively; in 33.3% of the examined patients, the soft tissue plasmacytoma was detected. The median of plasma cells in the bone marrow was 24% (from 10 to 94), plasma cell infiltration $> 24\%$ was observed in 33.01% of patients (see Table 1).

Таблица 1. Характеристика больных ММ, включенных в исследование сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов ($n = 206$)

Table 1. Characteristics of MM patients included in the study of serum immunoglobulin free light chains ($n = 206$)

Показатель / Parameter	Абс. число больных Absolute number of patients	%
Вся группа / Whole group	206	100
Возраст, годы / Age, years:		
молодой (32–44) / young (32–44)	10	4.85
средний (45–59) / middle (45–59)	49	23.78
пожилой (60–74) / elderly (60–74)	104	50.5
старческий (старше 75) / senile (over 75)	43	20.87
медиана — 67 лет (32–82) / median — 67 years old (32–82)		
Пол / Gender:		
женщины / female	132	64.08
мужчины / male	74	35.92
Иммунологический вариант ММ (по данным капиллярного электрофореза и иммунофиксации) / Immunological variant of MM (according to capillary electrophoresis and immunofixation):		
IgG	134	65.05
IgA	28	13.59
СЛЦ каппа при ММ Бенс — Джонса / FLC kappa in Bence Jones MM	23	11.17
СЛЦ лямбда при ММ Бенс — Джонса / FLC lambda in Bence Jones MM	9	4.37
Нет секреции / No secretion	12	5.82
Стадия по Durie — Salmon / Stage according to Durie-Salmon:		
IA	5	2.43
IIA	60	29.13
IIIA	87	42.23
IIIB	54	26.21
Стадия по ISS / Stage according to ISS:		
I	68	33
II	66	32
III	72	35
Креатинин > 176 мкмоль/л (> 2 мг/дл) Creatinine > 176 μ mol / l (> 2 mg/dl)	44	21.36
Гемоглобин < 100 г/л Hemoglobin < 100 g/l	88	42.7
Кальций > 0.7 ммоль/л Calcium > 0.7 mmol/l	53	25.73
$\beta 2$ -микроглобулин > 3.5 мг/л $\beta 2$ -microglobulin > 3.5 mg / l	83	40.29
Альбумин < 35 г/л Albumin < 35 g / l	62	30.1
ЛДГ > 450 ед./л LDH > 450 units/l	62	30.1
Мягкотканная плазмоцитома / Soft tissue plasmacytoma	68	33.01
Плазматические клетки (медиана) / Plasma cells (the median)	24 (10–94)	—
Плазматические клетки > 24 % / Plasma cells $> 24\%$	68	33.01

Примечание. ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note. LDH — lactate dehydrogenase.

также увеличение уровня ЛДГ отмечались у 40.29, 30.1, 25.73 и 30.1 % больных ММ соответственно; у 33.01 % обследованных определялось наличие мягкотканной плазмоцитомы. Медиана плазматических клеток в костном мозге составила 24 % (от 10 до 94), у 33.01 % пациентов наблюдалась плазмноклеточная инфильтрация > 24 % (см. табл. 1).

В контрольную группу включено 56 условно здоровых лиц: 34 женщины (60.7 %) и 22 (39.3 %) мужчины. Медиана возраста — 62 года (40–68 лет).

Все пациенты основной группы получили от 4 до 10 стандартных курсов химиотерапии I линии на основе бортезомиба (PAD, VCD, VMP, VD).

Концентрацию СЛЦ-κ и СЛЦ-λ (мг/л) в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 с помощью набора реактивов Freelite Human Lambda и Freelite Human Kappa (Binding Site, Великобритания). Нормальный диапазон для измерения СЛЦ-κ составил 3.3–19.4 мг/л, для СЛЦ-λ — 5.71–26.3 мг/л. После определения концентрации оценивали клональность по отношению концентрации каппа- и лямбда-цепей (нормальный диапазон 0.26–1.65). Результаты, выходящие за технические пределы метода, были получены путем многократных последовательных разведений в соответствии с программами для каждого типа цепей. Концентрацию и тип парапротеина в сыворотке крови и моче исследовали согласно стандартизованным протоколам с помощью аппаратной линейки, включающей метод капиллярного электрофореза с иммунофиксацией на аппаратах Minicap и Hydrasys (Sebia, Франция), разрешенных для клинического использования.

Для дальнейшего анализа выживаемости, в зависимости от уровня соотношения κ/λ СЛЦ, пациенты были распределены на две группы в соответствии с пороговыми значениями соотношения κ/λ СЛЦ, за которые были приняты верхний и нижний квартили соотношения κ/λ СЛЦ в группе больных множественной миеломой.

Статистический анализ. Сбор данных был окончен 31 декабря 2017 г. Распределение значений концентрации легких цепей обоих типов было не нормальным. Результаты определения концентрации свободных легких цепей даны в виде медиан с квартилями (в скобках) с указанием минимальных и максимальных значений. Различия показателей в исследуемых группах оценивали при помощи непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0.05$. Для сравнения катего-

The control group included 56 conditionally healthy individuals: 34 women (60.7%) and 22 (39.3%) men. The median age was 62 years (40–68 years).

All patients of the main group received from 4 to 10 standard cycles of first-line chemotherapy based on bortezomib (PAD, VCD, VMP, VD).

The concentration of FLC-κ and FLC-λ (mg/l) in blood serum was determined by the immunoturbidimetric method on an automated Hitachi 911 chemistry analyzer using the Freelite Human Lambda Free and Freelite Human Kappa Free kits (Binding Site, UK). The normal range for measuring FLC-κ was 3.3–19.4 mg/l, for FLC-λ — 5.71–26.3 mg/l. After determining the concentration, clonality was evaluated by the concentration ratio of the kappa and lambda chains (the normal range 0.26–1.65). Results that went beyond the technical limits of the method were obtained by repeated serial dilutions in accordance with the programs for each type of chain. The concentration and type of paraprotein in blood serum and urine were evaluated according to standardized protocols using capillary electrophoresis with immunofixation on MINICAP and HYDRASYS instruments (Sebia, France), approved for clinical use.

For further analysis of survival, depending on the κ / λ FLC ratio level, patients were divided into two groups in accordance with cut-off values of the κ / λ FLC ratio, for which the upper and lower quartiles of the κ/λ FLC ratio in the group of patients with multiple myeloma were taken.

Statistical analysis. Data collection was completed on December 31, 2017. The distribution of the concentration values of light chain of both types was not normal. The results of FLC concentration measurement are given in the form of medians with quartiles (in brackets) indicating the minimum and maximum values. Differences in performance between the study groups were evaluated using the nonparametric Mann-Whitney test. Differences were considered significant at $p < 0.05$. To compare categorical variables, the Pearson's criterion (χ^2 -test) was used. To analyze the correlation between serum FLC and clinical parameters, the Spearman's rank correlation coefficient was calculated. The upper and lower quartiles of the κ/λ FLC ratio in the group of patients with multiple myeloma were taken as cut-off parameters in the analysis of the prognostic utility of the κ/λ FLC ratio. Quartiles were understood as the attribute values in the ranked distribution series, chosen in such a

риальных переменных использовался критерий Пирсона для χ^2 . Для анализа корреляции между сывороточными СЛЦ и клиническими параметрами рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. В качестве пороговых значений при анализе прогностического значения соотношения κ/λ СЛЦ были приняты верхний и нижний квартили соотношения κ/λ СЛЦ в группе больных множественной миеломой. Под квартилями понимались значения признака в ранжированном ряду распределения, выбранные таким образом, что 25 % единиц совокупности будут меньше по величине Q_1 ; 25 % будут заключены между Q_1 и Q_2 ; 25 % — между Q_2 и Q_3 ; остальные 25 % превосходят Q_3 .

Общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования рассчитывали по методу Kaplan — Meier. Общую выживаемость определяли как промежуток времени от даты включения в протокол больных до смерти от любой причины (полное наблюдение) или до даты последней явки больного (цензурированное наблюдение). Достоверность различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывалась с помощью логрангового критерия (log rank test), различия считались достоверными при $p < 0.05$. Для оценки ассоциации между изучаемыми факторами и риском развития события рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимые факторы были дополнительно проверены в многомерной логистической регрессии. Для прогнозирования риска наступления события и оценки влияния независимых предикторов на этот риск применялась модель пропорциональных рисков регрессии Кокса с определением 95% ДИ. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0.05$. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ STATISTICA (версия 13.0) и SPSS (версия 23.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При определении содержания СЛЦ было выявлено, что концентрации СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в сыворотке крови практически здоровых людей (группа контроля) были сопоставимы с референсными значениями, рекомендованными производителем наборов реактивов (СЛЦ- κ : 12.6 (3.3–19.4) мг/л; СЛЦ- λ : 11.5 (5.7–26.3) мг/л; соотношение СЛЦ κ/λ : 1.33 (0.25–1.65)) (табл. 2).

При анализе СЛЦ- κ и СЛЦ- λ и их соотношения в сыворотке крови больных ММ патологическое соотношение κ/λ СЛЦ (при нормальном уров-

way that 25% of the units of the totality will be less than Q_1 ; 25% will be concluded between Q_1 and Q_2 ; 25% — between Q_2 and Q_3 ; the remaining 25% will surpass Q_3 .

Overall survival (OS) and progression-free survival were calculated using the Kaplan-Meier method. Overall survival was determined as the time interval from the date of inclusion in the protocol of patients to death from any cause (complete observation) or to the date of the last follow-up of the patient (censored observation). Progression-free survival (PFS) was defined as the time from establishing diagnosis to the date of progression, relapse, or death, with graphical plotting of survival curves. The significance of differences in survival in the study groups was calculated using the log-rank test, the differences were considered valid at $p < 0.05$. To evaluate the association between the studied factors and the risk of the event, the odds ratio (OR) was calculated with a 95% confidence interval (CI). Statistically significant factors were further verified in multiple logistic regression. To predict the risk of an event and assess the impact of independent predictors on this risk, the Cox regression risk model was used with 95% CI. Differences between the compared parameters were considered valid at $p < 0.05$. Statistical data processing was performed using the statistical software package STATISTICA (version 13.0) and SPSS (version 23.0).

RESULTS AND DISCUSSION

When measuring the concentration of FLC, we found that the serum FLC- κ and FLC- λ levels in apparently healthy individuals (control group) were comparable with the reference parameters recommended by the manufacturer of assay kits (FLC- κ : 12.6 (3.3–19.4) mg/l ; FLC- λ : 11.5 (5.7–26.3) mg/l; κ/λ FLC ratio: 1.33 (0.25–1.65)) (Table 2).

In the analysis of serum FLC- κ and FLC- λ and their ratio in patients with MM, the pathological κ/λ FLC ratio (normal level being 0.25–1.65) was observed in 98.54% of patients (203 of 206) while production of Bence Jones monoclonal protein or full-sized immunoglobulin (IgG and IgA), detected by standard immunochemical assays, was determined in 94.17% of patients (194 of 206), which indicates a higher sensitivity of serum FLC assay.

Further analysis of the prognostic significance of SLC included only MM patients with detectable free light chain secretion ($n = 203$). Among the examined, the MM patients with involved FLC- κ pre-

не (0.25–1.65)) наблюдалось у 98.54 % пациентов (у 203 чел. из 206), в то время как продукция моноклонального белка Бенс — Джонса или полно-размерного иммуноглобулина (IgG и IgA), выявляемая при стандартном иммунохимическом исследовании, определялась у 94.17 % больных (у 194 чел. из 206), что свидетельствует о более высокой чувствительности анализа сывороточных СЛЦ.

В дальнейший анализ прогностической значимости СЛЦ были включены только больные ММ с детектируемой секрецией свободных легких цепей ($n = 203$). Среди обследованных преобладали больные ММ с вовлеченными СЛЦ-κ — 143 больных (70.44 %), в то время как вовлеченные СЛЦ-λ зарегистрированы только у 60 пациентов (29.56 %). Таким образом, каппа-цепь секретируется в 2.38 раза чаще, что согласуется с литературными данными о преимущественной секреции СЛЦ-κ плазматическими клетками в норме и при развитии парапротеинемических состояний и связано с особенностями перестроек генов иммуноглобулинов в лимфоидных клетках [21, 22].

Медиана уровня сывороточной СЛЦ-κ ($n = 143$) у пациентов с ММ составила 702 мг/л (диапазон 59.6–5480 мг/л), а СЛЦ-λ ($n = 60$) — 493.2 мг/л (диапазон 45.2–775.4 мг/л). Медиана соотношения κ/λ СЛЦ составила 55.7 (диапазон 0.04–244.8) (см. табл. 2).

Следует отметить, что уровень секреции вовлеченных СЛЦ различался в зависимости от типа ММ и был статистически значимо выше,

vailed — 143 (70.44%) while the involved FLC-λ was registered only in 63 patients (29.56%). Thus, the kappa chain is secreted 2.2 times more often which is consistent with published data on the predominant secretion of FLC-κ by plasma cells normally and during the development of paraproteinemic states and is associated with the peculiarities of immunoglobulin gene rearrangements in lymphoid cells [21, 22].

The median level of serum FLC-κ ($n = 143$) in patients with MM was 702 mg/l (range 59.6–5480 mg/l) while FLC-λ ($n = 60$) — 493.2 mg/l (range 45.2–775.4 mg/l). The median of the κ/λ FLC ratio was 55.7 (range 0.04–244.8) (see Table 2).

It should be noted that the level of involved FLCs secretion was different depending on the type of MM and statistically significantly higher than in the control group ($p < 0.001$). The highest median value of the involved FLC-κ was recorded in the group of patients with Bence Jones myeloma — 3171.3 mg/l (1320–8450), 8 times less than in the group of patients with IgA myeloma — 396.3 mg/l (76.5–2580), and for IgG myeloma the secretion of FLC-κ was the lowest and amounted to only 356.2 mg/l (38.5–1570) (see Table 2).

A similar tendency was observed in patients with secretion of involved FLC-λ. The highest median of FLC-λ was observed in patients with Bence Jones myeloma — 3861.2 mg/l (986.4–4450), in IgA myeloma the level of FLC-λ secretion was

Таблица 2. Секретция вовлеченных κ- и λ- СЛЦ при различных типах множественной миеломы
Table 2. Secretion of involved κ and λ FLC in various types of multiple myeloma

Маркер Marker	Контрольная группа Control group ($n = 56$)	Все больные ММ All patients with MM ($n = 203$)	Больные IgG миеломой Patients with IgG myeloma ($n = 134$)	Больные IgA миеломой Patients with IgA myeloma ($n = 28$)	Больные миеломой Бенс — Джонса Patients with Bence Jones myeloma ($n = 41$)	p
СЛЦ-κ (мг/л) FLC-κ (mg/l) ($n = 143$) (70.44 %)	12.6 (6.8–19.2)	702 (59.6–5480)	356.2 (38.5–1570)	396.3 (76.5–2580)	3171.3 (1320–8450)	$p_{1,2} < 0.001$ $p_3 < 0.001$
СЛЦ-λ (мг/л) FLC-λ (mg/l) ($n = 60$) (29.56 %)	11.5 (6.6–18.3)	493.2 (45.2–775.4)	216.5 (45.2–882.1)	477.1 (58.2–1748)	3861.2 (986.4–4450)	$p_{1,2} < 0.001$ $p_3 < 0.001$
Соотношение κ/λ ($n = 203$) κ/λ ratio ($n = 203$)	1.33 (0.85–1.62)	55.7 (0.04–244.8)	25.71 (0.15–156.19)	38.42 (0.12–110.5)	58.6 (0.23–204.5)	$p_{1,2} < 0.001$ $p_3 < 0.007$
	0.26–1.65	0.002–426.5	0.05–100.2	0.02–85.5	0.02–244.8	

Примечания. 1. СЛЦ — свободные легкие цепи иммуноглобулинов. 2. Результаты даны в виде медианы с квантилями (в скобках); курсивом ниже — минимальное и максимальное значения маркера; p — различия достоверны между всеми группами.

Notes: 1. FLC — immunoglobulin free light chains. 2. The results are given as a median with quartiles (in brackets); in italics below — the minimum and maximum values of the marker; p — differences are significant between all groups.

чем в группе контроля ($p < 0.001$). Наиболее высокое значение медианы вовлеченных СЛЦ-к было зарегистрировано в группе больных миеломой Бенс — Джонса — 3171.3 мг/л (1320–8450), в 8 раз меньше она была в группе больных с IgA миеломой — 396.3 мг/л (76.5–2580), а при миеломе IgG секрета СЛЦ-к была наименьшей и составила только 356.2 мг/л (38.5–1570) (см. табл. 2).

У пациентов с секрецией вовлеченных СЛЦ-λ наблюдалась схожая тенденция. Максимальной медиана СЛЦ-λ была отмечена у пациентов с миеломой Бенс — Джонса — 3861.2 мг/л (986.4–4450), при IgA миеломе уровень секреции СЛЦ-λ составил 477.1 мг/л (58.2–1748), а при IgG миеломе — 216.5 мг/л (45.2–882.1) соответственно (см. табл. 2).

Для анализа прогностического значения соотношения κ/λ СЛЦ в качестве пороговых значений были приняты верхний и нижний квартили соотношения κ/λ СЛЦ в группе больных множественной миеломой, при этом прогностически неблагоприятными считали значения соотношения κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 . В соответствии с выделенными пороговыми значениями больные ММ были разделены на две прогностические группы: с соотношением κ/λ СЛЦ ≤ 0.04 или > 65 ($n = 56$) — неблагоприятный прогноз и с соотношением κ/λ СЛЦ 0.04–65 ($n = 147$) — благоприятный прогноз.

В дальнейшем, для подтверждения прогностического значения соотношения κ/λ СЛЦ, проводилось изучение взаимосвязи данного показателя с известными при ММ факторами неблагоприятного прогноза. Результаты оценки представлены в табл. 3. Различий в распределении по полу и возрасту у больных анализируемых групп отмечено не было. В группе с прогностически неблагоприятным соотношением κ/λ СЛЦ ≤ 0.04 или > 65 оказалось достоверно больше пациентов с высоким уровнем β2-микроглобулина (> 3.5 мг/л) ($p < 0.001$), плазмноклеточной инфильтрацией КМ $> 24\%$ ($p < 0.001$), IIIB стадией заболевания (по Durie — Salmon) ($p < 0.001$), стадией III по ISS ($p < 0.025$), с типом парапротеина IgA ($p < 0.004$), миеломой Бенс — Джонса ($p < 0.007$), почечной недостаточностью (креатинин > 176 мкмоль/л) ($p < 0.023$) и высоким уровнем ЛДГ (> 450 ед./л) ($p < 0.006$) (см. табл. 3.)

Корреляционный анализ между соотношением κ/λ СЛЦ в целом по группе с известными неблагоприятными факторами прогноза при ММ показал умеренную положительную корреляционную взаимосвязь соотношения κ/λ СЛЦ с β2-микроглобулином ($r = 0.461$, $p < 0.001$), уровнем креатинина ($r = 0.380$, $p < 0.002$), про-

477.1 мг/л (58.2–1748), and in IgG myeloma — 216.5 мг/л (45.2–882.1) respectively (see Table 2).

To analyze the prognostic significance of the κ/λ FLC ratio, the upper and lower quartiles of the κ/λ FLC ratio in the group of patients with multiple myeloma were taken as cut-off values, while the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 was considered prognostically unfavorable. In accordance with the assigned threshold values, patients with MM were divided into two prognostic groups: with the κ/λ FLC ratio ≤ 0.04 or > 65 ($n = 56$) — unfavorable prognosis, and with the κ/λ FLC ratio 0.04–65 ($n = 147$) — favorable prognosis.

To confirm the prognostic value of the κ/λ FLC ratio, the correlation of this parameter with unfavorable prognostic factors known for MM was studied subsequently. The evaluation results are presented in Table 3. No differences in distribution by gender and age were noted in patients of the analyzed groups. In the group with the unfavorable prognostic κ/λ FLC ratio ≤ 0.04 or > 65 , there were significantly more patients with high β2-microglobulin level (> 3.5 mg/l) ($p < 0.001$), plasma cell infiltration of BM $> 24\%$ ($p < 0.001$), IIIB stage of the disease (according to Durie-Salmon) ($p < 0.001$), stage III according to ISS ($p < 0.025$), IgA type paraprotein ($p < 0.004$), Bence Jones myeloma ($p < 0.007$), renal failure (creatinine > 176 μmol/l) ($p < 0.023$) and high LDH level (> 450 units/l) ($p < 0.006$) (see Table 3).

Correlation analysis between the κ/λ FLC ratio for the whole group with known for MM unfavorable prognostic factors showed moderate positive correlation between the κ/λ FLC ratio and β2-microglobulin level ($r = 0.461$, $p < 0.001$), creatinine level ($r = 0.380$, $p < 0.002$), the percentage of plasma cells in BM ($r = 0.420$, $p < 0.001$), LDH level ($r = 0.520$, $p < 0.001$) and negative correlation with hemoglobin level ($r = -0.410$, $p < 0.001$) (Table 4).

An analysis of the correlation between serum FLC-κ and FLC-λ levels and the evaluated clinical parameters, regardless of the light chain isotype, also showed a positive correlation with the level of β2-microglobulin ($r = 0.42$, $p < 0.001$ for FLC-κ and $r = 0.40$, $p < 0.001$ for FLC-λ), creatinine ($r = 0.332$, $p < 0.001$ for FLC-κ and $r = 0.310$, $p < 0.001$ for FLC-λ), the percentage of plasma cells in BM ($r = 0.410$, $p < 0.001$ for FLC-κ and $r = 0.370$, $p < 0.015$ for FLC-λ) and LDH level ($r = 0.481$, $p < 0.006$ for FLC-κ and $r = 0.440$, $p < 0.007$ for FLC-λ) (see Table 4).

центом плазматических клеток в КМ ($r = 0.420$, $p < 0.001$), уровнем ЛДГ ($r = 0.520$, $p < 0.001$) и отрицательную взаимосвязь с уровнем гемоглобина ($r = -0.410$, $p < 0.001$) (табл. 4).

Thus, the correlation between FLC-κ, FLC-λ and the κ/λ FLC ratio with known markers reflecting proliferative activity, tumor volume and aggressiveness of the disease indicates the prognostic sig-

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика обследуемой группы больных с ММ в зависимости от значения соотношения κ/λ СЛЦ, абс. (%)

Table 3. Clinical and demographic characteristics of the examined group of patients with MM, depending on the value of the κ/λ FLC ratio, abs. (%)

Показатель / Parameter	Вся группа Whole group (n = 203)	κ/λ СЛЦ FLC = 0.04– 65 (n = 147)	κ/λ СЛЦ FLC < 0.04 или > 65 (n = 56)	p
Возраст, годы / Age, years:				
молодой (29–44) / young (29–44)	10 (4.93)	6 (4.08)	4 (7.14)	—
средний (45–59) / middle (45–59)	46 (22.66)	34 (23.13)	12 (21.43)	<0.09
пожил (60–74) / elderly (60–74)	104 (51.23)	74 (50.34)	30 (53.57)	<0.08
старческий (старше 75) / senile (over 75)	43 (21.18)	33 (22.45)	10 (17.86)	<0.07
медиана / median	67 (29–82)	66 (36–76)	64 (29–82)	<0.09
Пол / Gender:				
женщины / female	131 (64.53)	101 (68.71)	30 (53.57)	<0.08
мужчины / male	72 (35.47)	46 (31.29)	26 (46.43)	<0.06
Иммунологический вариант ММ / Immunological variant of MM:				
IgG	134 (66.0)	113 (78.87)	21 (37.5)	<0.08
IgA	28 (13.8)	13 (8.84)	15 (26.79)	<0.004
СЛЦ каппа при ММ Бенс — Джонса FLC kappa at Bence Jones MM	30 (14.78)	17 (11.6)	13 (23.21)	<0.06
СЛЦ лямбда при ММ Бенс — Джонса FLC lambda at Bence Jones MM	11 (5.42)	4 (2.72)	7 (12.5)	<0.005
Стадия по Durie — Salmon / Stage according to Durie — Salmon:				
IA	2 (0.99)	2 (1.36)	0	<0.06
IIA	60 (29.55)	44 (29.93)	16 (28.57)	<0.7
IIIA	87 (42.86)	66 (44.9)	21 (37.5)	<0.09
IIIB	54 (26.6)	35 (23.81)	19 (33.93)	<0.001
Стадия по ISS / Stage according to ISS:				
I	65 (32.02)	44 (29.93)	21 (37.5)	<0.08
II	66 (32.51)	55 (37.41)	11 (19.64)	<0.05
III	72 (35.47)	48 (32.66)	24 (42.86)	<0.025
Креатинин > 176 мкмоль/л (>2 мг/дл) Creatinine > 176 μmol/l (>2 mg/dl)	44 (21.67)	25 (17)	19 (33.93)	<0.001
Гемоглобин < 100 г/л Hemoglobin < 100 g/l	88 (43.35)	61 (41.49)	27 (48.21)	<0.06
Кальций > 2.7 ммоль/л Calcium > 2.7 mmol/l	53 (26.1)	36 (24.49)	17 (30.36)	<0.09
β2-микроглобулин > 3.5 мг/л β2-microglobulin > 3.5 mg/l	83 (40.89)	54 (36.73)	29 (51.79)	<0.001
Альбумин < 35 г/л Albumin < 35 g/l	62 (30.54)	44 (29.93)	18 (32.14)	<0.8
ЛДГ > 450 ед./л LDH > 450 units/l	62 (30.1)	41 (27.89)	21 (37.5)	<0.006
Мягкотканная плазмацитома Soft tissue plasmacytoma	68 (33.49)	52 (35.37)	16 (28.57)	<0.09
Плазматические клетки (медиана) Plasma cells (the median)	24 (10–94)	18 (10–46)	28 (20–94)	
Плазматические клетки > 24 % Plasma cells > 24 %	68 (33.49)	45 (30.61)	23 (41.07)	<0.001

Примечание. p — уровень статистической значимости при сравнении групп с κ/λ СЛЦ 0.04–65 и κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65.

Notes. p — the level of statistical significance when comparing groups with FLC κ/λ 0.04–65 and FLC κ/λ < 0.04 or > 65.

Отдельный анализ корреляционной взаимосвязи между уровнем сывороточных СЛЦ-κ и СЛЦ-λ и оцениваемыми клиническими показателями, независимо от изотипа легкой цепи, также показал положительную корреляционную взаимосвязь с уровнем β2-микроглобулина ($r = 0.42$, $p < 0.001$ для СЛЦ-κ и $r = 0.40$, $p < 0.001$ для СЛЦ-λ), уровнем креатинина ($r = 0.332$, $p < 0.001$ для СЛЦ-κ и $r = 0.310$, $p < 0.001$ для СЛЦ-λ), процентом плазматических клеток в КМ ($r = 0.410$, $p < 0.001$ для СЛЦ-κ и $r = 0.370$, $p < 0.015$ для СЛЦ-λ) и уровнем ЛДГ ($r = 0.481$, $p < 0.006$ для СЛЦ-κ и $r = 0.440$, $p < 0.007$ для СЛЦ-λ) (см. табл. 4).

Таким образом, взаимосвязь СЛЦ-κ, СЛЦ-λ и соотношения κ/λ СЛЦ с известными маркерами, отражающими пролиферативную активность, объем опухолевой массы и агрессивность течения заболевания, указывает на прогностическое значение данных показателей при ММ, что подтверждается результатами других исследователей [10, 14]. Так, согласно данным J.L. Garcia de Veas Silva et al., высокий уровень соотношения κ/λ СЛЦ (>47) коррелировал с наличием почечной недостаточности (креатинин > 2 мг/дл, $p = 0.023$), высоким уровнем β2-микроглобулина (>3.5 мг/л, $p < 0.001$) и М-градиента (>3 г/дл, $p = 0.007$), плазмоклеточной инфильтрацией КМ > 20 % ($p < 0.001$) и наличием литических поражений костей ($p = 0.006$), а также стадией III по ISS ($p < 0.001$) [23].

С целью подтверждения прогностической значимости изучаемых маркеров (соотношения

нificance of these parameters in MM, which is confirmed by the results of other researchers [10, 14]. So, according to J.L. Garcia de Veas Silva et al., the high κ/λ FLC ratio (>47) correlated with renal failure presence (creatinine > 2 mg/dl, $p = 0.023$), high levels of β2-microglobulin (>3.5 mg/l, $p < 0.001$) and M-gradient (>3 g/dl, $p = 0.007$), plasma cell infiltration of BM > 20% ($p < 0.001$) and lytic bone lesions ($p = 0.006$), as well as stage III according to ISS ($p < 0.001$) [23].

In order to confirm the prognostic significance of the studied markers (κ/λ FLC ratio, serum FLC-κ and FLC-λ level), as well as of other parameters that correlate with tumor volume and the aggressive course of the disease, an analysis of their effect on the survival of MM patients with Cox univariate and multivariate regression method was conducted. Components with $p < 0.05$ in the univariate analysis were subsequently included in the multivariate analysis. The characteristics of the evaluated prognostic factors are presented in Table 5.

The results of the study showed that in univariate analysis, factors such as the level of FLC-κ and FLC-λ were higher than the median obtained in the whole group (FLC-κ ≥ 702 and FLC-λ ≥ 493.2 mg/l), the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65, a high-risk group according to the MCI index (2–3 points), creatinine > 176 μmol/l, hemoglobin < 100 g/l, β2-microglobulin > 3.5 mg/l, LDH level > 450 units/l, albumin < 35 g/l and stages II and III according to ISS (Table 5).

Таблица 4. Корреляционный анализ между клиническими параметрами ММ и уровнями соотношения κ/λ СЛЦ, вовлеченными СЛЦ капша и лямбда

Table 4. Correlation analysis between the clinical parameters of MM and the levels of the κ/λ FLC ratio, involved FLC kappa and lambda

Показатель / Parameter	Соотношение СЛЦ κ/λ у пациентов с ММ (вся группа, n = 203) κ/λ FLC ratio in MM patients (whole group, n = 203)		Уровень вовлеченных СЛЦ-κ у пациентов с ММ (n = 143) Involved FLC-κ level in MM patients (n = 143)		Уровень вовлеченных СЛЦ-λ у пациентов с ММ (n = 60) Involved FLC-λ level in MM patients (n = 60)	
	r	p	r	p	r	p
Креатинин / Creatinine	0.380	<0.002	0.332	<0.001	0.310	<0.001
Гемоглобин / Hemoglobin	-0.410	<0.001	-0.314	0.002	-0.116	0.292
Кальций / Calcium	0.120	0.540	0.042	0.688	-0.036	0.744
β2-микроглобулин / β2-microglobulin	0.461	<0.001	0.420	<0.001	0.40	<0.001
Альбумин / Albumin	-0.223	0.082	-0.082	0.430	-0.073	0.508
ЛДГ / LDH	0.520	<0.001	0.481	0.006	0.440	0.007
Плазмоклеточная инфильтрация КМ Plasma cell infiltration of BM	0.420	<0.001	0.410	<0.001	0.370	<0.015

Примечание. r – коэффициент корреляции.

Note. r – correlation coefficient.

κ/λ СЛЦ, уровня сывороточных СЛЦ-κ и СЛЦ-λ), а также других показателей, коррелирующих с объемом опухолевой массы и агрессивным характером течения заболевания, проводился анализ их влияния на выживаемость больных ММ методом однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Компоненты с $p < 0.05$ в однофакторном анализе были в последующем включены в многофакторный анализ. Характеристика оцениваемых прогностических факторов представлена в табл. 5.

Результаты исследования показали, что в однофакторном анализе существенное влияние на общую выживаемость больных ММ оказали такие факторы, как уровень СЛЦ-κ и СЛЦ-λ выше медианы, полученной в целом по группе (СЛЦ-κ ≥ 702 и СЛЦ-λ ≥ 493.2 мг/л), соотношение κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 , группа высокого риска согласно индекса МСІ (2–3 балла), уровень креатинина > 176 мкмоль/л, гемоглобин < 100 г/л, β2-микроглобулин

When performing Cox's multivariate regression analysis, an adverse statistically significant effect was preserved for the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 (OR — 3.85, 95% CI 2.12–6.48, $p < 0.001$), high-risk group according to the MCI index (2–3 points) (OR — 3.37, 95% CI 1.85–7.42, $p = 0.003$), stages II and III according to ISS (OR — 1.89, 95% CI 1.64–3.78, $p = 0.003$ and OR — 3.21, 95% CI 1.66–3.77, $p < 0.001$), β2-microglobulin > 3.5 mg/l (OR — 3.01, 95% CI 1.92–4.85, $p < 0.001$), the LDH level > 450 units/l (OR — 1.92, 95% CI 1.55–2.76, $p = 0.004$), which confirms the independent prognostic significance of these parameters for MM (see Table 5).

When analyzing survival, depending on the level of the κ/λ FLC ratio, it was found that the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 is associated with a higher risk of mortality. The median follow-up period was 36.2 months (4–72 months). During the observation period, 52 deaths from MM were recorded:

Таблица 5. Анализ предикторов общей выживаемости больных ММ методом регрессии Кокса ($n = 206$)
Table 5. Analysis of overall survival predictors in patients with MM using Cox regression ($n = 206$)

Предикторы / Predictors	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	ОШ / OR	95% ДИ / CI	p	ОШ / OR	95% ДИ / CI	p
Стадия по ISS / Stage according to ISS:						
II	2.03	1.86–4.31	0.001	1.89	1.64–3.78	0.003
III	3.97	2.21–5.19	< 0.001	3.21	1.66–3.77	< 0.001
Количество плазматических клеток в КМ ≥ 24 % Number of plasma cells in BM ≥ 24 %	1.48	1.29–2.02	0.24	—	—	—
СЛЦ-κ ≥ 702 мг/л FLC-κ ≥ 702 mg/l	2.42	1.79–3.42	0.030	—	—	—
СЛЦ-λ ≥ 493.2 мг/л FLC-λ ≥ 493.2 mg/l	2.35	1.25–3.14	0.032	—	—	—
κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 FLC κ/λ < 0.04 or > 65	4.22	2.55–7.64	< 0.001	3.85	2.12–6.48	< 0.001
Альбумин < 35 г/л Albumin < 35 g/l	1.95	1.45–2.69	0.002	—	—	—
Гемоглобин < 100 г/л Hemoglobin < 100 g/l	1.87	1.28–3.22	0.004	—	—	—
Креатинин > 176 мкмоль/л (> 2 мг/дл) Creatinine > 176 μmol/l (> 2 mg/dl)	1.92	1.33–3.21	0.003	—	—	—
ЛДГ > 450 ед./л LDH > 450 units/l	2.02	1.67–2.88	0.003	1.92	1.55–2.76	0.004
Са > 2.7 ммоль/л Ca > 2.7 mmol/l	1.55	1.21–3.05	0.09	—	—	—
β2-микроглобулин > 3.5 мг/л β2-microglobulin > 3.5 mg/l	3.44	2.24–5.35	< 0.001	3.01	1.92–4.85	< 0.001
Мягкотканная плазмацитома Soft tissue plasmacytoma	0.806	0.97–1.15	0.549	—	—	—
Возраст старше 65 лет Age over 65	0.934	0.72–1.25	0.453	—	—	—
Мужской пол / Male kind	0.92	0.61–1.93	0.520	—	—	—
Группа высокого риска по индексу коморбидности МСІ 2–3 балла High-risk group according to the MCI comorbidity index (2–3 points)	3.77	1.72–8.38	0.001	3.37	1.85–7.42	0.003

> 3.5 мг/л, уровень ЛДГ > 450 ед./л, альбумин < 35 г/л и стадии по ISS II и III (см. табл. 5).

При проведении многофакторного пошагового регрессионного анализа Кокса неблагоприятное статистически значимое влияние сохранилось для соотношения κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 (ОШ — 3.85, 95% ДИ 2.12–6.48, $p < 0.001$), группы высокого риска согласно индекса МСІ (2–3 балла) (ОШ — 3.37, 95% ДИ 1.85–7.42, $p = 0.003$), стадий по ISS II и III (ОШ — 1.89, 95% ДИ 1.64–3.78, $p = 0.003$ и ОШ — 3.21, 95% ДИ 1.66–3.77, $p < 0.001$), β_2 -микроглобулина > 3.5 мг/л (ОШ — 3.01, 95% ДИ 1.92–4.85, $p < 0.001$), уровня ЛДГ > 450 ед./л (ОШ — 1.92, 95% ДИ 1.55–2.76, $p = 0.004$), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение данных показателей при ММ (см. табл. 5).

При анализе выживаемости в зависимости от уровня соотношения κ/λ СЛЦ выявлено, что значение соотношения κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 ассоциируется с более высоким риском смертности. Медиана срока наблюдения за больными составила 36.2 мес (4–72 мес). В течение периода наблюдения было зарегистрировано 52 смерти от ММ: 39 — в группе пациентов с соотношением κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 и 13 с соотношением κ/λ СЛЦ, равным 0.04–65.

Медиана общей выживаемости в группе пациентов с κ/λ СЛЦ 0.04–65 составила 76 мес по сравнению с 49 мес в группе пациентов с κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 ($p < 0.001$). Пятилетняя общая выживаемость составила 75 и 42 % в группах с κ/λ СЛЦ 0.04–65 и κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 соответственно ($p < 0.001$) (рисунок).

Результаты проведенного нами исследования указывают на то, что значение соотношения κ/λ СЛЦ можно использовать для оценки общей выживаемости больных множественной миеломой, при этом соотношение κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 является неблагоприятным фактором прогноза, что согласуется с данными других авторов [11, 14, 23]. Так, взаимосвязь уровня соотношения κ/λ СЛЦ в дебюте ММ с исходом заболевания впервые была показана в исследовании М.С. Киртсонис et al., по результатам которого 5-летняя ОВ независимо от стадии ISS составила 82 и 30 % для пациентов с соотношением κ/λ СЛЦ меньше или больше медианного значения [10]. Аналогичные результаты были получены в исследовании клиники Мейо, где аномальное соотношение κ/λ СЛЦ на этапе первичной диагностики ММ также оказалось независимым фактором прогноза [11, 24]. В данном исследовании пациенты с соотношением κ/λ СЛЦ < 0.03 или > 32 характеризовались худшим прогнозом и меньшей выживаемо-

39 — in the group of patients with the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 and 13 with the κ/λ FLC ratio of 0.04–65.

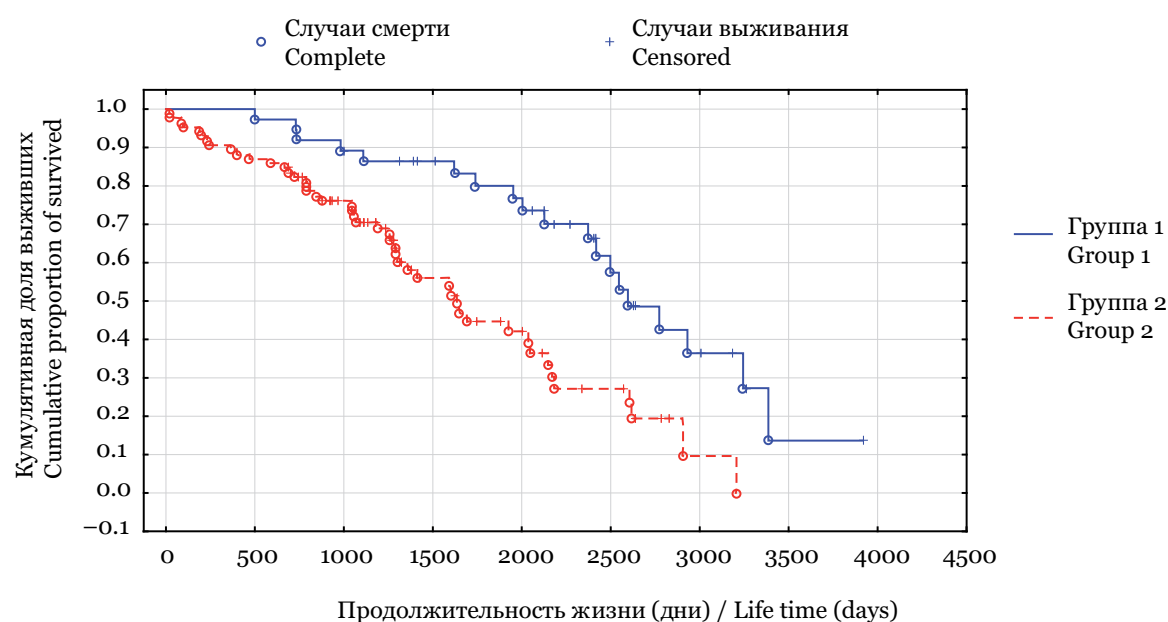
The median overall survival in the group of patients with FLC κ/λ 0.04–65 was 60 months compared to 35 months in the group of patients with FLC κ/λ < 0.04 or > 65 ($p < 0.001$). Five-year overall survival was 75 and 42% in groups with FLC κ/λ 0.04–65 and FLC κ/λ < 0.04 or > 65 respectively ($p < 0.001$) (Figure).

The results of our research indicate that the κ/λ FLC ratio can be used to assess the overall survival of patients with multiple myeloma, while the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 is an unfavorable prognostic factor, which is consistent with data from other authors [11, 14, 23]. Thus, the relationship between the level of the κ/λ FLC ratio in the MM onset with the outcome of the disease was first shown in the M.C. Kyrtsionis et al. according to which the 5-year OS, regardless of the ISS stage, was 82 and 30% for patients with a κ/λ FLC ratio less or more than the median value [10]. Similar results were obtained in a Mayo Clinic research, where the abnormal κ/λ FLC ratio at the stage of primary diagnosis of MM also turned out to be an independent prognosis factor [11, 24]. In this research, patients with an κ/λ FLC ratio < 0.03 or > 32 had a worse prognosis and lower survival compared to patients with a κ/λ FLC ratio within normal limits (Me OS was 30 and 48 months respectively). The obtained results suggest that the κ/λ FLC ratio can eventually be included in the ISS system to improve the risk stratification of patients with MM.

According to the results of our research, the cut-off levels of the κ/λ FLC ratio for stratifying patients into groups of favorable and unfavorable outcome were higher than in the C.L. Snozek et al. [11] (the κ/λ FLC ratio < 0.03 or > 32), Y. Xu et al. [14] (the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 25) and J.L. Garcia de Veas Silva et al. [23] (the κ/λ FLC ratio < 47 or ≥ 47), but were close to the values obtained by P. Sthaneshwar et al. [13] (the κ/λ FLC ratio > 50.5 and < 0.04) [10, 11, 13, 23]. Meanwhile, all the analyzed cut-off levels showed good results in terms of predicting overall and progressive survival, which confirms not only the diagnostic, but also the prognostic significance of measuring FLC in MM patients.

CONCLUSION

The study showed that the measuring of FLC in the blood serum of patients with MM increases



Общая выживаемость пациентов с ММ в зависимости от значения соотношения κ/λ СЛЦ (группа 1 — низкий риск (κ/λ СЛЦ 0.04–65), группа 2 — высокий риск (κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65). Достоверность различий выживаемости в log-rank $p < 0.001$

Overall survival of patients with MM depending on the FLC κ/λ ratio (group 1 — low risk (FLC κ/λ 0.04–65), group 2 — high risk (FLC κ/λ < 0.04 or > 65). Significance of differences in survival in log-rank $p < 0.001$

стью по сравнению с пациентами с соотношением κ/λ СЛЦ в пределах нормы (Me ОБ составила 30 и 48 мес соответственно). Полученные результаты дают основание предполагать, что соотношение κ/λ СЛЦ со временем может быть включено в систему ISS для улучшения стратификации риска пациентов с ММ.

Согласно результатам нашего исследования, пороговые значения соотношения κ/λ СЛЦ для стратификации пациентов на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза оказались выше, чем в приведенных ранее результатах С.Л. Snozek et al. [11] (соотношение κ/λ СЛЦ < 0.03 или > 32), Y. Xu et al. [14] (соотношение κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 25) и J.L. Garcia de Veas Silva et al. [23] (соотношение κ/λ СЛЦ < 47 или ≥ 47), но были близки к значениям, полученным P. Sthaneshwar et al. [13] (соотношение κ/λ СЛЦ > 50.5 и < 0.04) [10, 11, 13, 23]. Между тем все анализируемые пороговые значения показали хорошие результаты с точки зрения прогноза общей и беспрогрессивной выживаемости, что является подтверждением не только диагностической, но и прогностической значимости определения СЛЦ у больных ММ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что определение СЛЦ в сыворотке крови больных

diagnostic capabilities and can be used to assess the survival prognosis. Our results complement previous researches and confirm that determination of FLC and the κ/λ FLC ratio plays an important role in the survival of patients with MM. The κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 allows us to divide patients with MM into risk groups with significantly different outcomes and can be used to identify patients with high risk who need more aggressive therapy and more detailed monitoring of the response to it.

ММ повышает диагностические возможности и может быть использовано для оценки прогноза выживаемости. Полученные нами результаты дополняют предыдущие исследования и подтверждают, что определение СЛЦ и соотношения κ/λ СЛЦ играет важную роль в выживании пациентов с ММ. Значение соотношения κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 позволяет разделить пациентов с ММ на группы риска с достоверно различающимися исходами и может быть использовано для выявления больных с высоким риском, нуждающихся в более агрессивной терапии и детальном мониторинге ответа на нее.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma // *Leukemia*. 2014 Apr. Vol. 28 (4). P. 980.
2. Plummer C., Driessen C., Szabo Z., Mateos M.V. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma // *Blood Cancer J*. 2019. Vol. 9 (3): 26 (2019).
3. Greipp P.R., Miguel J.S., Dune B.G.M. et al. International staging system for multiple myeloma // *J. Clin. Oncol*. 2005. Vol. 23 (15). P. 3412–3420.
4. Maltezas D., Dimopoulos M.A., Katodritou I. et al. Re-evaluation of prognostic markers including staging, serum free light chains or their ratio and serum lactate dehydrogenase in multiple myeloma patients receiving novel agents // *Hematol. Oncol*. 2013. Vol. 31 (2). P. 96–102.
5. Iriuchishima H., Saitoh T., Handa H. et al. A new staging system to predict prognosis of patients with multiple myeloma in an era of novel therapeutic agents // *Eur. J. Haematol*. 2015 Feb. Vol. 94 (2). P. 145–151.
6. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group // *J. Clin. Oncol*. 2015 Sep 10. Vol. 33 (26). P. 2863–2869.
7. Rajkumar S.V., Kyle R.A., Therneau T.M. et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance // *Blood*. 2005 Aug 1. Vol. 106 (3). P. 812–817.
8. Dispenzieri A., Kyle R.A., Katzmann J.A. et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma // *Blood*. 2008 Jan 15. Vol. 111 (2). P. 785–789.
9. Dingli D., Kyle R.A., Rajkumar S.V. et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone // *Blood*. 2006 Sep 15. Vol. 108 (6). P. 1979–1983.
10. Kyrtsolis M.C., Vassilakopoulos T.P., Kafasi N. et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma // *Br. J. Haematol*. 2007 May. Vol. 137 (3). P. 240–243.
11. Snozek C.L.H., Katzmann J.A., Kyle R.A. et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system // *Leukemia*. 2008 Oct. Vol. 22 (10). P. 1933–1937.
12. van Rhee F., Bolejack V., Hollmig K. et al. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis // *Blood*. 2007 Aug 1. Vol. 110 (3). P. 827–832.
13. Sthaneshwar P., Nadarajan V., Maniam J.A.S., Nordin N., Gin Gin G. Serum free light chains: diagnostic and prognostic value in multiple myeloma // *Clin. Chem. Lab. Med*. 2009 Jan. Vol. 47 (9). P. 1101–1107.
14. Xu Y., Sui W., Deng S. et al. Further stratification of patients with multiple myeloma by International Staging System in combination with ratio of serum free

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

REFERENCES

1. Kyle R.A., Rajkumar S.V. (2014, Apr). Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 28 (4), 980.
2. Plummer C., Driessen C., Szabo Z., Mateos M.V. (2019). Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J.*, 9 (3), 26.
3. Greipp P.R., Miguel J.S., Dune B.G.M. et al. (2005). International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 23 (15), 3412–3420.
4. Maltezas D., Dimopoulos M.A., Katodritou I. et al. (2013). Re-evaluation of prognostic markers including staging, serum free light chains or their ratio and serum lactate dehydrogenase in multiple myeloma patients receiving novel agents. *Hematol. Oncol.*, 31 (2), 96–102.
5. Iriuchishima H., Saitoh T., Handa H. et al. (2015, Feb). A new staging system to predict prognosis of patients with multiple myeloma in an era of novel therapeutic agents. *Eur. J. Haematol.*, 94 (2), 145–151.
6. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. (2015, Sep 10). Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol.*, 33 (26), 2863–2869.
7. Rajkumar S.V., Kyle R.A., Therneau T.M. et al. (2005, Aug 1). Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 106 (3), 812–817.
8. Dispenzieri A., Kyle R.A., Katzmann J.A. et al. (2008, Jan 15). Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*, 111 (2), 785–789.
9. Dingli D., Kyle R.A., Rajkumar S.V. et al. (2006, Sep 15). Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood*, 108 (6), 1979–1983.
10. Kyrtsolis M.C., Vassilakopoulos T.P., Kafasi N. et al. (2007, May). Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 137 (3), 240–243.
11. Snozek C.L.H., Katzmann J.A., Kyle R.A. et al. (2008, Oct). Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia*, 22 (10), 1933–1937.
12. Van Rhee F., Bolejack V., Hollmig K. et al. (2007, Aug 1). High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood*, 110 (3), 827–832.
13. Sthaneshwar P., Nadarajan V., Maniam J.A.S., Nordin N., Gin Gin G. (2009, Jan). Serum free light chains: diagnostic and prognostic value in multiple myeloma. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 47 (9), 1101–1107.
14. Xu Y., Sui W., Deng S. et al. (2013, Jan). Further stratification of patients with multiple myeloma by International Staging System in combination with ratio

- light chains // *Leuk. Lymphoma*. 2013 Jan. Vol. 54 (1). P. 123–132.
15. Rajkumar S.V., Harousseau J.-L., Durie B. et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1 // *Blood*. 2011 May 5. Vol. 117 (18). P. 4691–4695.
 16. Durie B.G.M., Harousseau J.-L., Miguel J.S. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma // *Leukemia*. 2006 Sep. Vol. 20 (9). P. 1467–1473.
 17. Iwama K.-I., Chihara D., Tsuda K. et al. Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma // *Eur. J. Haematol.* 2013 Feb. Vol. 90 (2). P. 134–141.
 18. Kapoor P., Kumar S.K., Dispenzieri A. et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma // *J. Clin. Oncol.* 2013 Dec 20. Vol. 31 (36). P. 4529–4535.
 19. Radocha J., Pour L., Pika T. et al. Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse // *Eur. J. Haematol.* 2016 Feb. Vol. 96 (2). P. 119–127.
 20. Paiva B., Martinez-Lopez J., Vidriales M.-B. et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma // *J. Clin. Oncol.* 2011 Apr 20. Vol. 29 (12). P. 1627–1633.
 21. Willrich M.A., Katzmman J.A. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016. Vol. 54 (6). P. 907–919.
 22. Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G. et al. Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders // *Leukemia*. 2009. Vol. 23 (2). P. 215–224.
 23. Garcia de Veas Silva J.L., Bermudo Guitarte C., Menendez Valladares P. et al. Prognostic value of serum free light chains measurements in multiple myeloma patients // *PLoS ONE*. 2016 Nov 20. Vol. 11 (11): e0166841.
 24. Katzmman J.A., Kyle R.A., Benson J. et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies // *Clin. Chem.* 2009 Aug. Vol. 55 (8). P. 1517–1522.
- of serum free light chains. *Leuk. Lymphoma*, 54 (1), 123–132.
15. Rajkumar S.V., Harousseau J.-L., Durie B. et al. (2011, May 5). Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 117 (18), 4691–4695.
 16. Durie B.G.M., Harousseau J.-L., Miguel J.S. et al. (2006, Sep). International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20 (9), 1467–1473.
 17. Iwama K.-I., Chihara D., Tsuda K. et al. (2013, Feb). Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 90 (2), 134–141.
 18. Kapoor P., Kumar S.K., Dispenzieri A. et al. (2013, Dec 20). Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 31 (36), 4529–4535.
 19. Radocha J., Pour L., Pika T. et al. (2016, Feb). Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse. *Eur. J. Haematol.*, 96 (2), 119–127.
 20. Paiva B., Martinez-Lopez J., Vidriales M.-B. et al. (2011, Apr 20). Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 29 (12), 1627–1633.
 21. Willrich M.A., Katzmman J.A. (2016). Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 54 (6), 907–919.
 22. Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G. et al. (2009). Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 23 (2), 215–224.
 23. Garcia de Veas Silva J.L., Bermudo Guitarte C., Menendez Valladares P. et al. (2016, Nov 20). Prognostic value of serum free light chains measurements in multiple myeloma patients. *PLoS ONE*, 11 (11): e0166841.
 24. Katzmman J.A., Kyle R.A., Benson J. et al. (2009, Aug). Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin. Chem.*, 55 (8), 1517–1522.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скворцова Наталия Валерьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Поспелова Татьяна Ивановна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный гематолог министерства здравоохранения Новосибирской области и Сибирского федерального округа.

Хальзов Константин Васильевич — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ABOUT THE AUTHORS

Skvortsova Nataliya Valeryevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Pospelova Tatyana Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice Rector for Research, Novosibirsk State Medical University; Chief Hematologist, Ministry of Health of the Novosibirsk Region and the Siberian Federal District.

Khalzov Konstantin Vasilyevich — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Kovynev Igor Borisovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Ковынев Игорь Борисович — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Нечунаева Ирина Николаевна — канд. мед. наук, заведующий отделением гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск).

Образец цитирования: Скворцова Н.В., Пospelova Т.И., Хальзов К.В., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н. Прогностическое значение сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов при множественной миеломе в реальной клинической практике // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 2. С. 4–19.

Nechunaeva Irina Nikolayevna — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Hematology, City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk).

Citation example: Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Khalzov K.V., Kovynev I.B., Nechunaeva I.N. (2020). Prognostic value of serum immunoglobulin free light chains in multiple myeloma in real clinical practice. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 4–19.



О необходимости введения фармацевтико-технологического испытания «Однородность массы разделенных таблеток» в Государственную Фармакопею России

Егорова С.Н.¹, Павлова А.И.¹, Хафизова Г.Ф.¹, Хаятов А.Р.², Воробьева Н.В.¹

¹Институт фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

²ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» (Казань)

On the need for introducing the pharmaceutical-technological test “Uniformity of mass of subdivided tablets” in the State Pharmacopoeia of Russia

Egorova S.N.¹, Pavlova A.I.¹, Khafizova G.F.¹, Khayatov A.R.², Vorobyova N.V.¹

¹Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University

²“Medical Equipment and Pharmacy of Tatarstan”, State Unitary Enterprise (Kazan)

АННОТАЦИЯ

Цель исследования состояла в разработке подходов к оценке однородности массы долей при делении таблеток. Рассмотрена проблема деления таблеток на части для обеспечения необходимой дозы. Проведен опрос 18 медицинских сестер педиатрического стационара о практике деления таблеток, в ходе которого выявлено, что 78 % респондентов разделяют таблетки на 2 части и более (до 5 частей). Проведены испытания массы частей разделенных таблеток на соответствие требованиям общей федеральной статьи 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм», предназначенной для неразделенных таблеток, и Европейской Фармакопеи (статья 0478: Таблетки; раздел: Деление таблеток). Установлена необходимость регламентации методов контроля за разделением таблеток. Предложено ввести в Государственную Фармакопею России фармацевтико-технологическое испытание «Однородность массы разделенных таблеток», гармонизированное с методикой Европейской Фармакопеи (статья 0478: Таблетки; раздел: Деление таблеток).

Ключевые слова: Фармакопея, деление таблеток, фармацевтико-технологические испытания.

ABSTRACT

The purpose of the study was to develop approaches to assessing the uniformity of mass fractions in subdividing tablets. The problem of dividing tablets into parts to provide the necessary dose is considered. A survey of 18 pediatric hospital nurses concerning practice of subdividing tablets was conducted during which we found that 78% of respondents divided tablets into 2 parts or more (up to 5). The fractions of subdivided tablets were tested for compliance with the requirements of the federal General Monograph 1.4.2.0009.15 “Mass uniformity of dosage forms” intended for non-divided tablets and the European Pharmacopoeia (article 0478 “Tablets”; section “Subdivision of tablets”). The need for regulation of methods for controlling the subdivision of tablets is established. It is proposed to introduce into the State Pharmacopoeia of Russia a pharmaceutical-technological test “Uniformity of mass of subdivided tablets” harmonized with the European Pharmacopoeia methodology (article 0478 “Tablets”; section “Subdivision of tablets”).

Keywords: Pharmacopoeia, tablets subdivision, pharmaceutical and technological tests.

Поступила 02.02.2020
Принята 05.03.2019

*Автор, ответственный за переписку
Павлова Александра Игоревна: Институт фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
E-mail: missche@mail.ru

Received 02.02.2020
Accepted 05.03.2019

*Corresponding author
Pavlova Aleksandra Igorevna: Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russia.
E-mail: missche@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Дозирование лекарственных средств (ЛС) посредством деления на части таблетированных лекарственных форм является обычной практикой при применении лекарственных препаратов (ЛП) пациентами как в амбулаторных, так и в стационарных условиях [1]. Цели деления таблеток на части — облегчение проглатывания ЛП (например, детьми или гериатрическими пациентами), а также обеспечение необходимой дозировки ЛС — при отсутствии ЛП с требуемой дозировкой или в целях снижения финансовых затрат [2–4]. Особое значение деление таблеток имеет в педиатрической практике, что обусловлено отсутствием специальных детских лекарственных форм и дозировок многих ЛС [5, 6].

Для удобства деления таблеток на части ОСТ 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры» предусматривает нанесение риски на таблетки диаметром более 9 мм — для деления на 2 части; могут быть нанесены перпендикулярно 2 риски, позволяющие разломить таблетку на 4 части. Это облегчает проглатывание крупных таблеток, но нанесение риски никак не связывается ОСТом со свойствами полученных при делении долей: дозировкой фармацевтических субстанций или массой частей разделенной таблетки.

Опасностями для пациента при разделении таблеток являются: нарушение точности дозирования фармацевтических субстанций, химическая деструкция лекарственных веществ и микробное загрязнение ЛП при разламывании и хранении частей («осколков»). Недопустимо деление таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, вследствие изменения локализации высвобождения и возможной деструкции фармацевтических субстанций в кислой среде желудка, а также таблеток пролонгированного действия — вследствие изменения профиля высвобождения и всасывания лекарственных веществ [3, 7]. Качественное разделение таблеток на части (обеспечивающее однородность дозирования и неизменность параметров высвобождения ЛС) возможно только в том случае, если это предусмотрено при фармацевтической разработке в отношении формы, размеров и прочности таблетки, глубины риски и других технологических параметров. Качество разделенных таблеток должно обеспечиваться регламентированными фармацевтико-технологическими и аналитическими испытаниями [8].

Разделение таблеток вручную может быть затруднительным, особенно для пациентов с нару-

INTRODUCTION

Dosage of pharmaceutical products (PP) by subdividing tablets into parts is a common practice when using medicinal preparations (MP) by patients in both outpatient and inpatient settings [1]. The purpose of subdividing tablets into parts is to facilitate the swallowing of MP (for example, by children or geriatric patients), as well as providing the necessary dosage of PP — in the absence of MP with the required dosage or in order to reduce financial costs [2–4]. The subdivision of tablets is of particular importance in pediatric practice, due to the lack of special children's dosage forms and dosages of many PP [5, 6].

For the convenience of subdividing tablets into parts Branch Standard 64-072-89 “Medicinal Products. Tablets. Types and sizes” provides for the break line on tablets with a diameter of more than 9 mm — for subdividing into 2 parts; 2 more break lines can be applied perpendicular to the previous one allowing the tablet to be broken into 4 parts. This facilitates the swallowing of large tablets, but the Branch Standard does not in any way associate the application of break lines with the properties of fractions obtained by subdividing: neither dosage of pharmaceutical substances, nor mass of subdivided tablet parts.

Dangers for a patient when subdividing tablets are: violation of the medication dose accuracy, chemical destruction of drugs and their microbial contamination during breaking and storage of parts (fractions). The subdivision of enteric-coated tablets is unacceptable due to changes in the localization of release and possible destruction of pharmaceutical substances in the acidic environment of the stomach, as well as sustained-release tablets due to changes in the release and absorption profile of drugs [3, 7]. High-quality subdivision of tablets into parts (ensuring dosage uniformity and constant parameters of PP release) is possible only if it is provided by pharmaceutical development with regard to shape, size and hardness of a tablet, depth of break lines and other technological parameters. The quality of the subdivided tablets should be ensured by regulated pharmaceutical, technological and analytical tests [8].

Manual subdivision of tablets can be difficult, especially for patients with impaired hand function — the elderly or suffering from rheumatic and other diseases [9]. In connection with the widespread practice of subdividing tablets into parts, various cutting-type devices have been developed

шенной функцией рук — пожилых или страдающих ревматическими и другими заболеваниями [9]. В связи с широким распространением практики деления таблеток на части разработаны различные устройства режущего типа (делители, таблеторезки и т. п.) [10]. Однако следует учитывать, что при использовании одного устройства для деления различных наименований таблеток возможно перекрестное загрязнение ЛП, приводящее к непредсказуемым последствиям как в аспекте терапевтического действия, так и в отношении химического взаимодействия ЛС.

Несмотря на промышленный выпуск таблеток с риской для деления, в Государственной Фармакопее XIV издания отсутствуют показатели качества для оценки частей разделенных таблеток, что делает непредсказуемыми эффективность и безопасность их применения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка подходов к оценке однородности массы долей при делении таблеток.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

- изучить распространенность практики разделения таблеток на части в педиатрическом стационаре;
- изучить соответствие массы половинных долей таблеток при разделении по риске на 2 части требованиям общей фармакопейной статьи (ОФС).1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм»;
- изучить данные научной литературы и нормативно-технической документации по оценке качества разделенных таблеток;
- разработать предложения по контролю однородности массы частей таблеток, разделенных по риске.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились: научные публикации, нормативная документация (ОСТ 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры», Государственная Фармакопея России и Европейская Фармакопея), Инструкции по медицинскому применению ЛП, представленные в Государственном реестре лекарственных средств России, анкеты постовых медицинских сестер, ЛП.

Проводили опрос (в форме анкетирования) постовых медицинских сестер, непосредственно обеспечивающих прием ЛП педиатрическими пациентами, на базе Детской республиканской клинической больницы Министерства здраво-

(dividers, tablet cutters etc.) [10]. However, it should be borne in mind that when using one device for subdividing various types of tablets, cross-contamination of MP is possible leading to unpredictable consequences both in terms of therapeutic effect and in relation to chemical interaction of PP.

Despite the industrial production of tablets with a break line for subdivision, the XIV edition of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation does not have quality indicators for evaluating parts of subdivided tablets, which makes the efficacy and safety of their use unpredictable.

AIM OF THE RESEARCH

Development of approaches to mass uniformity assessment in the subdivision of tablets.

To achieve this goal, the following tasks were set:

- to study the prevalence of practice of subdividing tablets into parts in a pediatric hospital;
- to study the compliance of the half fractions' mass of tablets splitted along break lines with the requirements of the State Pharmacopoeia General Monograph (GMP) 1.4.4.2.0009.15 "Uniformity of mass of dosage forms";
- to study the data of scientific literature and regulatory and technical documentation for assessing the quality of subdivided tablets;
- to develop proposals for controlling the mass uniformity of parts of tablets subdivided by break line.

MATERIALS AND METHODS

The objects of the study were: scientific publications, normative documentation (Branch Standard 64-072-89 "Medicinal products. Tablets. Types and sizes", the State Pharmacopoeia of Russia and the European Pharmacopoeia), Instructions for medical use of MP presented in the State Register of Russian Medicines, questionnaires of desk nurses, MP.

We conducted a survey (in the form of a questionnaire) of desk nurses who directly provided pediatric patients with MP at the Children's Republican Clinical Hospital (CRCH). A total of 18 desk nurses of CRCH somatic departments (allergology, cardiology, nephrology, children's, admission and diagnostics, pulmonology, endocrinology) were interviewed (100% for the period of the study in these departments).

To assess the mass uniformity of parts after breaking tablets, in this research we used 4 names of tablets with a break line and 1 name of tablets without it (Table 1).

охранения Республики Татарстан (ДРКБ). Всего было опрошено 18 постовых медицинских сестер соматических отделений ДРКБ (аллергологического, кардиологического, нефрологического, педиатрического, приемно-диагностического, пульмонологического, эндокринологического) (100 % на период исследования в данных отделениях).

Для оценки однородности массы частей при разломе таблеток в исследовании использованы 4 наименования таблеток, имеющих риск для деления, и 1 наименование таблеток — без риска (табл. 1).

Определение показателей качества частей разделенных таблеток проводили по методике ОФС 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм», предназначенной для неразделенных таблеток, и Европейской Фармакопеи VI издания (статья (ст.) 0478: Таблетки; раздел (разд.): Деление таблеток). Для взвешивания использовали электронные аналитические весы Shinko Denshi HT-220CE (Япония).

Согласно ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм», 20 таблеток взвешивали с точностью до 0.001 г, определяли среднюю массу таблетки и рассчитывали среднее значение для 1/2 таблетки. Таблетки разделяли пополам: если в инструкции не было оговорок о способе деления таблетки, то с помощью медицинского скальпеля таблетка по риске делилась на 2 части. Таблетки Бетасерк разделяли согласно инструкции — таблетка помещалась на твердую поверхность риской вверх, и деление происходило надавливанием на нее большим пальцем. От каждой таблетки произвольным образом отбирали одну из половинок,

The quality parameters for parts of subdivided tablets were determined according to the procedure of the GMP 1.4.2.0009.15 “Uniformity of mass of dosage forms”, intended for non-subdivided tablets and the European Pharmacopoeia, VI edition (article (art.) 0478 “Tablets”; section (sect.): “Subdivision of tablets”). For weighing we used electronic analytical balance Shinko Denshi HT-220CE (Japan).

According to GMP.1.4.2.0009.15 “Uniformity of mass of dosage forms”, 20 tablets were weighed within the accuracy of 0.001 g, the average weight of the tablet was determined and the average value for 1/2 tablet was calculated. The tablets were subdivided in halves: if instructions did not specify the method of dividing the tablet, then with the help of a medical scalpel, the tablet was subdivided into 2 parts along its break line. Betaserk tablets were subdivided according to the instructions — the tablet was placed on a hard surface with the break line up and the subdivision occurred by pressing on it with the thumb. One of the halves was randomly selected from each tablet which was weighed and the deviation from the average weight of 1/2 tablet (%) was calculated.

The dosage form was considered to pass the test if not more than 2 individual masses deviated from the average mass by an amount exceeding the permissible deviation indicated in Table 2. At the same time, no individual mass should deviate from the average mass by an amount 2 times the value indicated in the Table.

According to the requirements of the European Pharmacopoeia (art. 0478 “Tablets”; sect. “Subdivision of tablets”), we used 30 tablets, broke them in halves by the above methods and selected randomly

Таблица 1. Таблетки, использованные для деления
Table 1. Tablets used for subdivision

№ п/п No. in order	Наименование и дозировка ЛП Name and dosage of MP	Производитель Manufacturer
<i>Таблетки с риской / Tablets with break line</i>		
1	Оксациллина натриевая соль, таблетки 0.25 г Oxacillin sodium salt, tablets 0.25 g	АО «Татхимфармпрепараты» (Россия) JSC “Tatchempharmpreparaty” (Russia)
2	Парацетамол, таблетки 0.2 г Paracetamol, tablets 0.2 g	ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм» (Россия) JSC “Pharmstandard-Tomskhimfarm” (Russia)
3	Аскорутин, таблетки 0.05 + 0.05 г Ascorutin, tablets 0.05 + 0.05 g	ОАО «Марбиофарм» JSC “Marbiopharm” (Russia)
4	Бетасерк, таблетки 0.016 г Betaserk, tablets 0.016 g	Майлан Лэбораториз САС (Франция) Mylan Laboratories SAS (France)
<i>Таблетки без риску / Tablets without break line</i>		
5	Димедрол, таблетки 0.05 г Diphenhydramine, tablets 0.05 g	ОАО «Дальхимфарм» (Россия) JSC “Dalkhimpharm” (Russia)

которые взвешивали и рассчитывали отклонение от средней массы 1/2 таблетки (%).

Лекарственную форму считали выдержавшей испытание, если не более 2 индивидуальных масс отклонялись от средней массы на величину, превышающую допустимое отклонение, указанное в табл. 2. При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы на величину, в 2 раза превышающую значение, указанное в таблице.

Согласно требованиям Европейской Фармакопеи (ст. 0478: Таблетки; разд.: Деление таблеток), использовали 30 таблеток, разламывали их пополам вышеуказанными способами и от каждой таблетки произвольно отбирали 1 часть для исследования. Взвешивали каждую из 30 половинок индивидуально и рассчитывали среднюю массу. Считали, что разделенная таблетка выдерживает испытание, если не более 1 единичной массы «половинки» выходит за пределы от 85 до 115 % от общего значения средней массы. Таблетки не соответствуют тесту, если более 1 единичной массы «половинки» находится вне указанного интервала или 1 индивидуальная масса «половинки» выходит за пределы 75–125 % от средней массы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анкетирования постовых медицинских сестер соматической службы ДРКБ установлено, что большая часть респондентов (89 %) является опытными специалистами: имеет стаж работы 10–15 лет и 1-ю или 2-ю квалификационную категорию. Респондентам был задан вопрос: «Приходится ли Вам разделять таблетки на части?», на который 78 % респондентов ответили утвердительно, отметив в анкете все предложенные варианты ответа (от 2 до 5 и более частей). Это подтверждает наличие проблемы обеспечения точности дозирования при разделении таблеток, поскольку однородность массы полученных при разломе частей таблетки не регламентирована нормативной документацией и, следовательно, разделение таблетки не может гарантировать получение необходимой дозы ЛС.

1 part of each tablet for the test. We weighed each of 30 halves individually and calculated the average mass. It was considered that the subdivided tablet stands the test if not more than 1 unit mass of the half goes beyond 85 to 115% of the total average mass. Tablets do not meet the test if more than 1 unit mass of the half is outside the specified interval or 1 individual mass of the half goes beyond 75–125% of the average mass.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the results of the survey of desk nurses of the CRCH somatic service, it was found that the majority of respondents (89%) are experienced specialists: they have 10–15 years of work experience and the qualification category 1 or 2. The respondents were asked the question: “Do you have to subdivide tablets into parts?”, to which 78% of the respondents answered in the affirmative, marking in the questionnaire all the proposed answer options (into 2 to 5 or more parts). This confirms that there is a problem in ensuring the accuracy of dosage during subdivision of tablets, since the uniformity of the mass of the tablet parts obtained during splitting is not regulated by the product specification file and, therefore, subdivision of tablets cannot guarantee getting the required dose of PP.

The importance of control over the subdivision of tablets is indicated by the Food and Drug Administration (FDA), USA, noting that if the tablet is approved by the FDA for subdivision, this is specified on the package [11]. Otherwise, it is not guaranteed that two halves of the subdivided tablet will exhibit the same effect in the body.

In experimental studies, when subdividing the tablets at break line, it was found that breaking by hand leads to crumbling of tablets, so the tablets were subdivided using a scalpel. The exception was Betaserk tablets 0.016 g which were easily and evenly subdivided according to break line by method specified in the Instruction for Medical Use — pressing by the thumb. Diphenhydramine tablets which have no break lines crumbled both with manual division and with a scalpel.

Таблица 2. Допустимые отклонения от средней массы дозированных лекарственных форм — таблеток без оболочек (ОФС.1.4.2.0009.15)

Table 2. Permissible deviations from the average mass of dosage forms — uncoated tablets (GMP.1.4.2.0009.15)

Средняя масса, мг / Average mass, mg	Допустимое отклонение, % / Permissible deviation, %
80 и менее / 80 and less	10.0
Более 80, но менее 250 / More than 80 but less than 250	7.5
250 и более / 250 and more	5.0

На важность контроля за разделением таблеток указывает Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США), отмечая, что если таблетка одобрена FDA для разделения, то это указывается на упаковке [11]. В противном случае не гарантируется, что две половины разделенной таблетки будут проявлять одинаковое действие в организме.

В экспериментальных исследованиях при делении по риске таблеток установлено, что разламывание вручную приводит к крошению таблеток, поэтому таблетки разделяли с помощью скальпеля. Исключение составляли таблетки Бетасерк 0.016 г, которые легко и ровно по риске разделялись способом, указанным в инструкции по медицинскому применению — надавливанием большим пальцем. Таблетки Димедрол, не имеющие риски, крошились как при ручном делении, так и при разделении скальпелем.

Поскольку в отечественной нормативной документации не предусмотрены критерии и нормы качества частей разделенных таблеток, оценку однородности долей таблетки при разломе проводили согласно ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» для неразделенных таблеток. В Европейской Фармакопее представлен тест для оценки однородности массы разделенных частей таблетки (ст. 0478: Таблетки; разд.: Деление таблеток). Его использование регламентировано в случае, когда деление таблеток необходимо для приема определенной дозы ЛС. Европейская Фармакопея устанавливает требования к точности разделения таблеток, если возможность разделения указана на этикетке продукта [12, 13].

Результаты взвешивания таблеток и исследования вариативности массы 1/2 частей разделенных таблеток представлены в табл. 3.

Результаты оценки однородности массы 1/2 частей разделенных таблеток согласно ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм», представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что части разделенных по риске исследованных ЛП: Оксациллина натриевая соль, таблетки 0.25 г, Парацетамол, таблетки 0.2 г, Аскорутин, таблетки 0.05 + 0.05 г, а также ЛП, не имеющего риски (Димедрол, таблетки 0.05 г) — не соответствуют фармакопейным требованиям по однородности массы. В отличие от вышеприведенных наименований, таблетки Бетасерк 0.016 г при делении по риске позволяют получить части, отклонения в массе которых соответствуют требовани-

Since the domestic product specification file does not provide criteria and quality standards for the parts of subdivided tablets, the uniformity of tablet fractions during splitting was assessed according to GMP.1.4.2.0009.15 “Uniformity of mass of dosage forms” for non-subdivided tablets. The European Pharmacopoeia presents a test to assess the mass uniformity of subdivided parts of a tablet (art. 0478 “Tablets”; sect. “Subdivision of tablets”). Its use is regulated in the case when subdivision of tablets is necessary for administration of a certain dose of PP. The European Pharmacopoeia establishes requirements for the accuracy of tablets’ subdivision if the possibility of it is indicated on the product label [12, 13].

The results of weighing tablets and studying the weight variability of 1/2 parts of subdivided tablets are presented in Table 3.

The results of the assessment of mass uniformity of 1/2 parts of subdivided tablets according to GMP.1.4.2.0009.15 “Uniformity of mass of dosage forms” presented in Table 3 indicate that parts of the investigated MP divided by break lines: Oxacillin sodium salt, tablets 0.25 g, Paracetamol, tablets 0.2 g, Ascorutin, tablets 0.05 + 0.05 g, as well as break line-free MP (Diphenhydramine, tablets 0.05 g) — do not meet pharmacopoeial requirements for mass uniformity. In contrast to the items mentioned above, Betaserk tablets 0.016 g when subdivided by break line, allow to obtain parts with deviations in mass corresponding to the requirements of GMP 1.4.2.000.000.15 “Uniformity of mass of dosage forms.”

Evaluation of the subdivided tablets parts for compliance with the requirements of the European Pharmacopoeia showed that Oxacillin sodium salt tablets 0.25 g and Betaserk tablets 0.016 g during subdivision meet the requirements of art. 0478 of the European Pharmacopoeia. It should be noted that the possibility of subdividing Betaserk tablets, developed in accordance with the requirements of the European Pharmacopoeia for taking 0.008 g of MP, is indicated by the manufacturer in the Instructions for Medical Use and is provided with ease and accuracy of breaking. For Betaserk tablets 0.024 g the possibility of splitting at break line is indicated by the manufacturer in the Instructions for Medical Use only to facilitate swallowing of the drug.

Paracetamol 0.2 g, Ascorutin and Diphenhydramine 0.5 g tablets do not pass the test for uniformity of parts during subdivision. It is advisable to subdivide them only to facilitate swallowing.

ям ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

Оценка разделенных частей таблеток на соответствие требованиям Европейской Фармакопеи показала, что таблетки Оксациллина натриевой соль 0.25 г и Бетасерк 0.016 г при делении соответствуют требованиям ст. 0478 Европейской Фармакопеи. Следует отметить, что возможность деления таблеток Бетасерк, разработанных с учетом требований Европейской Фармакопеи, для приема 0.008 г ЛС указана производителем в Инструкции по медицинскому применению и обеспечивается легкостью и точностью разламывания. Для таблеток Бетасерк 0.024 г производителем в Инструкции по медицинскому применению указана возможность разламывания по риску только для облегчения проглатывания ЛП.

Таблетки Парацетамол 0.2 г, Аскорутин и Димедрол 0.5 г не выдерживают испытание на однородность долей при разделении таблеток. Их целесообразно разделять только для облегчения проглатывания.

Сопоставляя требования ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» и Европейской Фармакопеи (ст. 0478: Таблетки; разд.: Деление таблеток), следует отметить, что методика ст. 0478 не связывает допустимое отклонение частей при разломе со средней массой неразделенной таблетки и допускает более широкий диапазон отклонений единичного значения массы доли от среднего значения (до 25 %), тогда как в ОФС.1.4.2.0009.15 такой диапазон составляет от 10 до 20 % в зависимости от средней массы единицы лекарственной формы. Однако методика Европейской Фармакопеи, специально разработанная для оценки однородности массы частей разделенных таблеток, регламентирует испытание (деление на части) большего количества таблеток (30), по сравнению с ОФС.1.4.2.0009.15, предусматривающей определение массы 20 единиц лекарственной формы.

Таким образом, фармацевтическая разработка ЛП в таблетированных формах с учетом требований Европейской Фармакопеи по однородности массы частей разделенных таблеток, подбор формы пресс-инструмента, состава вспомогательных веществ и технологии получения таблеток с риской позволяют делить таблетку на достаточно равные части, обеспечивая при этом необходимую точность дозирования ЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показывают необходимость регламентации мето-

Comparing the requirements of GMP.1.4.2.0009.15 “Uniformity of mass of dosage forms” and the European Pharmacopoeia (art. 0478 “Tablets”; sect. “Subdivision of tablets”), it should be noted that the methodology of Article 0478 does not associate the permissible deviation of the parts during the breaking with the average mass of non-subdivided tablet and allows a wider range of deviations of a single value of the fraction mass from the average value (up to 25%), whereas in GMP 1.4.2.0009.15 this range is from 10 to 20% depending on the average weight of a dosage unit. However, the methodology of the European Pharmacopoeia, specifically developed for assessing the uniformity of the mass of parts of subdivided tablets, regulates the test (subdivision into parts) of a larger number of tablets (30) compared with GMP 1.4.2.0009.15 which involves determining the mass of 20 units of the dosage form.

Thus, the pharmaceutical development of MP in tablet forms, taking into account the requirements of the European Pharmacopoeia on mass uniformity of the subdivided tablets' parts, the selection of the tablet tooling form, the composition of excipients and the tablets production technology with break line allow the tablet to be subdivided into fairly equal parts meanwhile ensuring the necessary accuracy of PP dosage.

CONCLUSION

The results of the study show the need for regulation of methods controlling the subdivision of tablets. This is of particular importance for MP used in pediatric practice. In the product specification file on the PP registration procedure, it is necessary to provide in the Instructions for Medical Use of the MP an indication on the purpose of break line application: for ease of oral intake or for ensuring the necessary dose of the drug. In the process of pharmaceutical development of tablets requiring subdivision for adjustment drug dosage, a selection of excipients, a tablet tooling and tableting conditions are needed to ensure that the tablet parts be equal when splitted. It is advisable to include into the State Pharmacopoeia of Russia the pharmaceutical and technological test “Uniformity of mass of subdivided tablets”, harmonized with the methodology of the European Pharmacopoeia (art. 0478 “Tablets”; sect. “Subdivision of tablets”).

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

Таблица 3. Однородность массы 1/2 частей разделенных таблеток
Table 3. The uniformity of mass of 1/2 parts of subdivided tablets

№ п/п No. in order	Наименование и дозировка ЛП Name and dosage of MP	ОФС.1.4.2.0009.15 / GMP.1.4.2.0009.15	Европейская Фармакопея (ст. 0478: Таблетки; разд.: Деление таблеток) European Pharmacopoeia (art. 0478 "Tablets"; sect. "Subdivision of tablets")		
			Количество индивидуальных масс, отклоняющихся от средней массы на величину: The number of individual masses deviating from the average mass by the amount:	Соответствие требованиям этой статьи Compliance with the requirements of this article	Соответствие требованиям этой статьи Compliance with the requirements of this article
			превышающую допустимое отклонение, указанное в табл. 2 exceeding the permissible deviation indicated in Table 2	в 2 раза превышающую допустимое значение 2 times exceeding the allowable value	85–115 % 75–125 %
1	Оксациллина натриевая соль, таблетки 0.25 г Oxacillin sodium salt, tablets 0.25 g	5	1	Не соответствует Noncompliance	1 0 Соответствует Compliance
2	Парацетамол, таблетки 0.2 г Paracetamol, tablets 0.2 g	10	6	Не соответствует Noncompliance	6 3 Не соответствует Noncompliance
3	Аскорутин, таблетки 0.05 + 0.05 г Ascorutin, tablets 0.05 + 0.05 g	9	3	Не соответствует Noncompliance	2 0 Не соответствует Noncompliance
4	Димедрол, таблетки 0.05 г Diphenhydramine, tablets 0.05 g	9	5	Не соответствует Noncompliance	8 4 Не соответствует Noncompliance
5	Бетасерк, таблетки 0.016 г Betaserk, tablets 0.016 g	0	0	Соответствует Compliance	0 0 Соответствует Compliance

дов контроля за разделением таблеток. Это имеет особое значение для ЛП, использующихся в педиатрической практике. В нормативной документации по процедуре регистрации ЛС необходимо предусмотреть указание в Инструкции по медицинскому применению ЛП о цели нанесения риски: для удобства приема или для обеспечения необходимой дозы ЛП. В процессе фармацевтической разработки таблеток, требующих деления для подбора дозы, необходим выбор вспомогательных веществ, пресс-инструмента и усло-

вий таблетирования, обеспечивающих равенство частей таблетки при разламывании. В Государственную Фармакопею России целесообразно включить фармацевтико-технологическое испытание «Однородность массы разделенных таблеток», гармонизированное с методикой Европейской Фармакопеи (ст. 0478: Таблетки; разд.: Деление таблеток).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elliot I., Mayxay M., Yeuichaixong S., Lee S.J., Newton P.N. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health // *Trop. Med. Int. Health*. 2014. Vol. 19 (7). P. 754–760. doi: 10.1111/tmi.12309.
2. Кузнецов А.А., Кабакова Т.И., Кузнецов А.В. Целесообразность и комфортность деления таблеток // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 2: URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=8673>. Дата обращения: 17.01.2020.
3. Кривовяз Е.В. Деление таблеток: преимущества и риски // *Украинский журнал клин. и лабораторной медицины*. 2013. Т. 8, № 1. С. 79–81.
4. Carey H., Fondriest M. Cost-savings from an antipsychotic tablet-splitting program // *PT*. 2017. Vol. 42 (6). P. 384–393.
5. Nidanapu R.P., Rajans S., Mahadevan S., Gitanjali B. Tablet splitting of antiepileptic drugs in pediatric epilepsy: potential effect on plasma drug concentrations // *Paediatr. Drugs*. 2016. Vol. 18 (6). P. 451–463. doi: 10.1007/s40272-016-0193-1.
6. Richey R.H., Hughes C., Craig J.V. et al. A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice // *Int. J. Pharm.* 2017. Vol. 518 (1–2). P. 155–166. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.032.
7. Mosena S., Van Der Merwe E. The appropriateness and risks of tablet splitting // *S.A. Pharmaceut. J.* 2009. Vol. 76 (7). P. 30–36.
8. Katakam L.N.R. Split-half tablets: a complete review for analytical testing // *As. J. Pharm. Clin. Res.* 2019. Vol. 12 (9). P. 27–38. doi: 10.22159/ajpcr.2019.v12i9.34601.
9. Anders Ekedahl B.E. Patients experiences of splitting tablets // *Clin. Med. Res.* 2013. Vol. 2 (4). P. 58–62. doi: 10.11648/j.cmr.20130204.14.
10. Habib W.A., Alanizi A.S., Abdelhamid M.M., Alanizi F.K. Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter // *Saudi Pharm. J.* 2014. Vol. 22 (5). P. 454–459. doi: 10.1016/j.jsps.2013.12.014.
11. Best Practices for Tablet Splitting. URL: <https://www.fda.gov/drugs/ensuring-safe-use-medicine/best-practices-tablet-splitting>. Дата обращения: 17.01.2020.
12. Van Santen E., Barends D.M., Frijlink H.W. Breaking of scored tablets: a review // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2002. Vol. 53 (2). P. 139–145. doi: 10.1016/s0939-6411(01)00228-4.

REFERENCES

1. Elliot I., Mayxay M., Yeuichaixong S., Lee S.J., Newton P.N. (2014). The practice and clinical implications of tablet splitting in international health. *Trop. Med. Int. Health*, 19 (7), 754–760. doi: 10.1111/tmi.12309.
2. Kuznetsov A.A., Kabakova T.I., Kuznetsov A.V. (2013). The feasibility and comfortability of tablets subdivision. *Modern Problems of Science and Education*. Retrieved on January 1, 2020 from <http://science-education.ru/ru/article/view?id=8673>. In Russ.
3. Krivoviyaz E.V. (2017). Splitting tablets: benefits and risks. *Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 8 (1), 79–81.
4. Carey H., Fondriest M. (2017). Cost-savings from an antipsychotic tablet-splitting program. *PT*, 42 (6), 384–393.
5. Nidanapu R.P., Rajans S., Mahadevan S., Gitanjali B. (2016). Tablet splitting of antiepileptic drugs in pediatric epilepsy: potential effect on plasma drug concentrations. *Paediatr. Drugs*, 18 (6), 451–463. doi: 10.1007/s40272-016-0193-1.
6. Richey R.H., Hughes C., Craig J.V. et al. (2017). A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice. *Int. J. Pharm.*, 518 (1–2), 155–166. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.032.
7. Mosena S., Van Der Merwe E. (2009). The appropriateness and risks of tablet splitting. *S.A. Pharmaceut. J.*, 76 (7), 30–36.
8. Katakam L.N.R. (2019). Split-half tablets: a complete review for analytical testing. *As. J. Pharm. Clin. Res.*, 12 (9), 27–38. doi: 10.22159/ajpcr.2019.v12i9.34601.
9. Anders Ekedahl B.E. (2013). Patients experiences of splitting tablets. *Clin. Med. Res.*, 2 (4), 58–62. doi: 10.11648/j.cmr.20130204.14.
10. Habib W.A., Alanizi A.S., Abdelhamid M.M., Alanizi F.K. (2014). Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter. *Saudi Pharm. J.*, 22 (5), 454–459. doi: 10.1016/j.jsps.2013.12.014.
11. Best Practices for Tablet Splitting (2020). Retrieved on January 17, 2020 from <https://www.fda.gov/drugs/ensuring-safe-use-medicine/best-practices-tablet-splitting>.
12. Van Santen E., Barends D.M., Frijlink H.W. (2002). Breaking of scored tablets: a review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 53 (2), 139–145. doi: 10.1016/s0939-6411(01)00228-4.

13. Green G., Berg C., Polli J.E., Barend D.M. Pharmacopeial standards for the subdivision characteristics of scored tablets // *Pharmacopeial Forum*. 2009. Vol. 35 (6). P. 1598–1612.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Егорова Светлана Николаевна — д-р фармацевт. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Павлова Александра Игоревна — ординатор Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Хафизова Галина Фоатовна — ординатор Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Хаятов Айрат Рустемович — начальник отдела закупок изделий медицинского назначения и дезинфицирующих средств ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» (Казань).

Воробьева Наталья Владимировна — канд. фармацевт. наук, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Образец цитирования: Егорова С.Н., Павлова А.И., Хафизова Г.Ф., Хаятов А.Р., Воробьева Н.В. О необходимости введения фармацевтико-технологического испытания «Однородность массы разделенных таблеток» в Государственную Фармакопею России // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 2. С. 20–29.

13. Green G., Berg C., Polli J.E., Barend D.M. (2009). Pharmacopeial standards for the subdivision characteristics of scored tablets. *Pharmacopeial Forum*, 35 (6), 1598–1612.

ABOUT THE AUTHORS

Egorova Svetlana Nikolayevna — Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Deputy Director for Educational Activities, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University.

Pavlova Aleksandra Igorevna — Resident, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University.

Khafizova Galina Foatovna — Resident, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University.

Khayatov Airat Rustemovich — Head, Department for Procurement of Medical Devices and Disinfectants, “Medical Equipment and Pharmacy of Tatarstan”, State Unitary Enterprise (Kazan).

Vorobyova Natalya Vladimirovna — Cand. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University.

Citation example: Egorova S.N., Pavlova A.I., Khafizova G.F., Khayatov A.R., Vorobyova N.V. (2020). On the need for introducing the pharmaceutical-technological test “Uniformity of mass of subdivided tablets” in the State Pharmacopeia of Russia. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 20–29.

Разработка методик изолирования лекарственных веществ из крови в рамках реализации Приказа МЗ РФ № 933н

Моров П.В.¹, Стрелова О.Ю.², Куклин В.Н.²

¹ГБУЗ СО «Тольяттинский наркологический диспансер»

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Development of methods for isolating medicinal substances from blood in framework of implementation of the RF Ministry of Health Order No. 933n

Morov P.V.¹, Strelova O.Yu.², Kuklin V.N.²

¹Togliatti Narcological Dispensary

²St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — разработка методики скрининга образцов крови, прежде всего пробоподготовки, для выявления наркотических средств, психотропных и лекарственных веществ в крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ-МС) для целей реализации Приказа МЗ РФ № 933н от 18.12.2015. Разработаны и валидированы методики пробоподготовки образцов крови к скрининговым исследованиям на наличие наркотических средств, психотропных и лекарственных веществ методом ГХ-МС в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ № 933н. Выявлено, что содержание этанола до 10 % в крови не влияет на степень экстракции токсикантов и возможность интерпретации результатов. Оценена эффективность экстракции модельных веществ из образцов крови в зависимости от метода изолирования. Установлено, что методом жидкость-жидкостной экстракции лучше изолируются соединения с высоким logP, а методом твердофазной экстракции — с низким.

Ключевые слова: валидация аналитических методик, жидкость-жидкостная экстракция, твердофазная экстракция, наркотические средства, психотропные и лекарственные вещества, кровь.

ABSTRACT

The aim of the study was to develop a method for screening blood samples, primarily sample preparation, for the detection of narcotic drugs, psychotropic and medicinal substances in the blood by gas chromatography with mass selective detection (GC-MS) for the implementation of the Ministry of Health of the Russian Federation (MH RF) Order No. 933n dated December 18, 2015. The blood sample preparation procedures for screening testing for narcotic drugs, psychotropic and medicinal substances by GC-MS method were developed and validated in accordance with the requirements of the Order No. 933n of the RF Ministry of Health. It was revealed that an ethanol content of up to 10% in the blood does not affect the extraction degree of toxicants and the possibility to interpret the results. The efficacy of the model substances extraction from blood samples was evaluated depending on the isolation method. It was found that the liquid-liquid extraction method is better for isolating compounds with high logP, and the solid-phase extraction method is better for isolating compounds with low logP.

Keywords: validation of analytical methods, liquid-liquid extraction, solid-phase extraction, narcotic drugs, psychotropic and medicinal substances, blood.

Поступила 14.01.2020
Принята 15.02.2020

*Автор, ответственный за переписку
Моров Павел Владимирович: ГБУЗ СО «Тольяттинский наркологический диспансер». 445009, г. Тольятти, ул. Победы, 28.
E-mail: evilgen1990@gmail.com

Received 14.01.2020
Accepted 15.02.2020

*Corresponding author
Morov Pavel Vladimirovich: Togliatti Narcological Dispensary, 28, Pobedy str., Togliatti, 445009, Russia.
E-mail: evilgen1990@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с Приказом МЗ РФ от 18.12.2015 № 933н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)» химико-токсикологические исследования разделены на два этапа, предварительный и подтверждающий. Подтверждающими в Приказе № 933н считаются два метода анализа: газовая хроматография с масс-спектрометрией и высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией. Однако недостаточное финансирование и, как следствие, слабый уровень оснащённости химико-токсикологических лабораторий в регионах является серьёзным препятствием для реализации требований данного Приказа.

В соответствии с данным Приказом диагностику состояния наркотического опьянения предполагается проводить в том числе и по образцам крови [1, 2]. Особенностью крови как объекта исследований являются сильные «матричные эффекты», обусловленные высоким содержанием белков, липидов и форменных элементов, взвешенных в плазме [3]. Кроме того, концентрации токсических веществ в крови, как правило, ниже, чем в моче.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка методики скрининга образцов крови, прежде всего пробоподготовки, для выявления наркотических средств, психотропных и лекарственных веществ в крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ-МС) для целей реализации Приказа МЗ РФ № 933н от 18.12.2015.

Задачи исследования:

1. Выбрать модельные вещества и провести валидацию методик количественного определения для них методом ГХ-МС.
2. Оценить эффективность широко применяемых методик пробоподготовки жидкостно-жидкостной и твердофазной экстракцией на модельных веществах.
3. Усовершенствовать методики жидкостно-жидкостной и твердофазной экстракции с целью снижения «матричного эффекта» и провести валидацию разработанных методик.
4. Апробировать разработанные методики на экспертном материале для последующего внедрения в практику работы химико-токсикологических лабораторий.

INTRODUCTION

In accordance with the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation (MH RF) dated December 18, 2015 No. 933n “On the procedure for conducting a medical examination on the state of intoxication (alcoholic, narcotic or other toxic)”, the toxicological studies are divided into two stages, preliminary and confirmatory. Two methods of analysis are considered confirmatory in the Order No. 933n: gas chromatography with mass spectrometry and high performance liquid chromatography with mass spectrometry. However, inadequate funding and, as a result, the low level of equipment of chemical and toxicological laboratories in the regions is a serious obstacle to the implementation of this Order requirements.

In accordance with this Order, the diagnosis of drug intoxication is supposed to be carried out including blood samples [1, 2]. Blood as an object of research is peculiar for its strong “matrix effects” due to the high content of proteins, lipids and formed elements suspended in plasma [3]. In addition, the concentrations of toxic substances in blood are usually lower than in urine.

AIM OF THE RESEARCH

Development of a method for screening blood samples, primarily sample preparation, for the detection of narcotic drugs, psychotropic and medicinal substances in the blood by gas chromatography with mass selective detection (GC-MS) for the implementation of the MH RF Order No. 933n dated December 18, 2015.

Research objectives:

1. To select model substances and validate quantitative determination methods for them using GC-MS.
2. To evaluate the efficacy of widely used methods of sample preparation by liquid-liquid and solid-phase extraction on model substances.
3. To improve the methods of liquid-liquid and solid-phase extraction in order to reduce the “matrix effect” and to validate the developed procedures.
4. To test the developed methods on expert material for subsequent reduction to practice of chemical-toxicological laboratories.

MATERIALS AND METHODS

The following equipment was used to solve the tasks: the Agilent 7820A gas chromatograph with an Agilent 5977 mass selective detector, the HP-

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач было использовано следующее оборудование: газовый хроматограф Agilent 7820A с масс-селективным детектором Agilent 5977, колонка капиллярная HP-5ms (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), управление с помощью программы MassHunter GC MS, обработка полученных данных в программе MassHunter Qualitative Analysis, AMDIS; центрифуга ЦЛМН-Р-10-01-ЭЛЕКОН. Исследования выполняли, используя в качестве модельных лекарственных веществ (МЛВ) субстанцию кофеина-натрия бензоата (фармакопейная статья (ФС) 173, Государственная Фармакопея, изд-е 10 (ГФ X)); субстанцию папаверина гидрохлорида (ФС 42-0267-07, ГФ XIII); субстанцию хинина сульфата (ФС 149, ГФ X); субстанцию анальгина (ФС. 2.1.0003.15, ГФ XIII). Также были использованы патроны для твердофазной экстракции (ТФЭ) Macherey-Nagel Chromabond HR-X с неподвижной фазой на основе дивинилполистирола и патроны для ТФЭ Macherey-Nagel Chromabond Drug II с неподвижной фазой, имеющей четвертичные аммониевые центры.

Параметры хроматографа: скорость потока газа-носителя 1.2 мл/мин (постоянный поток), температура канала ввода 270 °C, сопряжения хроматографа и детектора 310 °C. Начальная температура термостата хроматографа 70 °C, выдержка 1 мин, увеличение температуры на 30 °C в 1 мин в течение 3 мин до 150 °C, без выдержки увеличение температуры на 10 °C/мин, время выдержки 7 мин.

Параметры детектора: температура источника масс-спектрометра 230 °C, квадрупольного фильтра масс (КФМ) 150 °C. Время задержки растворителя 3.80 мин, начальная масса 40 m/z, конечная масса 650 m/z, тип сбора данных Scan, скорость сканирования $n = 2$, размер шага m/z 0.1. Обработку хроматограмм с целью идентификации компонентов проб проводили с использованием программ ChemStation G1701DA и AMDIS.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения эффективности наиболее распространенных методик пробоподготовки и их валидации нами были выбраны следующие модельные лекарственные вещества: кофеин, анальгин, хинин и папаверин. Данные МЛВ отвечают следующим требованиям: различные кислотно-основные свойства, липофильность (logP), степени связывания с белками и возможная необходимость их исследования в рамках химико-токсикологических анализов. Основа-

5ms capillary column (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm), control using the MassHunter GC MS program, and processing the data obtained in the program MassHunter Qualitative Analysis, AMDIS; the centrifuge CLMN-R-10-01-ELEKON. The study was carried out using the substance of caffeine-sodium benzoate (Pharmacopoeia article (PA) 173, State Pharmacopoeia, ed. 10 (SP X)); the substance of papaverine hydrochloride (PA 42-0267-07, SF XIII); the quinine sulfate (PA 149, SP X); the substance of analgin (PA 2.1.0003.15, SP XIII) as model medicinal substances (MMS). Macherey-Nagel Chromabond HR-X solid phase extraction (SPE) cartridges with stationary phase based on divinyl polystyrene and Macherey-Nagel Chromabond Drug II cartridges for SPE with stationary phase having quaternary amine centers were also used.

Chromatograph parameters: the carrier gas flow rate 1.2 ml/min (constant flow), the inlet channel temperature 270°C, the chromatograph and detector integration temperature 310°C. The initial temperature of the chromatograph thermostat 70°C, hold-up time 1 min, ramping the temperature by 30°C in 1 min within 3 min to 150°C, without holding up, ramping the temperature by 10°C / min, hold-up time 7 min.

Detector parameters: the temperature of the mass spectrometer source 230°C, quadrupole mass filter (QMS) 150°C. Solvent retention time 3.80 min, the initial mass 40 m / z, the final mass 650 m/z, the type of data gathering is Scan, scanning speed $n = 2$, step size of m/z 0.1. Chromatograms were processed to identify sample components using the ChemStation G1701DA and AMDIS programs.

RESULTS AND DISCUSSION

To determine the efficacy of the most common methods of sample preparation and their validation, we selected the following model medicinal substances (MMS): caffeine, analgin, quinine and papaverine. These MMS meet the following requirements: various acid-base properties, lipophilicity (logP), degrees of binding to proteins and the possible need for their study in the framework of chemical toxicological analyses. The alkaloids bases were isolated from the corresponding salts.

MMS used for the study were checked for compliance with the requirements of the Pharmacopoeia articles. Since further work was performed on the GC-MS device, additional MMS were analyzed

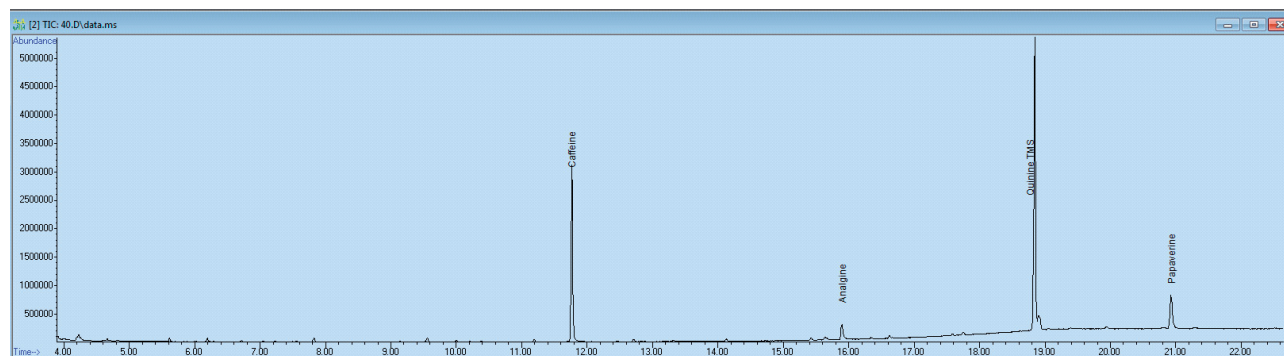


Рис. 1. Результаты качественного анализа МЛВ методом ГХ-МС
Fig. 1. Results of qualitative analysis of MMS by GC-MS method

ния алкалоидов выделялись из соответствующих солей.

Использованные для проведения исследования субстанции МЛВ были проверены на соответствие требованиям фармакопейных статей. Так как в дальнейшем работа выполнялась на приборе ГХ-МС, дополнительно МЛВ подвергались анализу данным методом (рис. 1, табл. 1). Полученные хроматограммы и масс-спектры совпадали с базой данных прибора.

Оценка эффективности методик проводилась путем моделирования комплекса МЛВ — белки крови методом добавок. Модельные комплексы получали следующим образом: к 4 мл крови прибавляли 50 или 250 мкл раствора МЛВ в фосфатном буфере или этаноле, кровь перемешивали и получали комплекс с содержанием 20 или 100 мкг вещества в пробе. Термостатировали при 37 °C в течение 30 мин [4].

Нами были использованы следующие методики:

1. После кислотного гидролиза (к 2 мл крови добавляли 0.5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и нагревали на кипящей водяной бане 45 мин) проводили жидкость-

by this method (Fig. 1, Table 1). The resulting chromatograms and mass spectra matched the device's database.

The efficacy of the methods was evaluated by modeling the MMS — blood protein complex using the additive method. Model complexes were obtained as follows: 50 or 250 µl of MMS solution in a phosphate buffer or ethanol were added to 4 ml of blood, the blood was mixed and a complex containing 20 or 100 µg of the substance in the sample was obtained. Thermostatted at 37°C for 30 min [4].

We used the following methods:

1. After acid hydrolysis (2 ml blood added to 0.5 ml of concentrated hydrochloric acid and heated on boiling water bath for 45 min) was performed liquid-liquid extraction (LLE) by a mixture of ethyl acetate : diethyl ether (1 : 1) (3 ml, at pH = 10); after centrifugation, the organic phase was evaporated, the dry residue was dissolved in 100 µl of ethyl acetate, then derivatized with 50 µl of methylsilyltri-fluoroacetamide (MSTFA) for 20 min at 80°C and examined by GC-MS.

2. After acid hydrolysis according to the method described above, the sample was centrifuged

Таблица 1. Параметры качественного анализа оснований модельных веществ методом ГХ-МС
Table 1. Parameters of qualitative analysis of MMS bases by GC-MS method

Вещество / Substance	Время удерживания, мин Hold-up time, min	Характеристические ионы* Characteristic ions*
Кофеин / Caffeine	11.833	194 (999), 109 (721), 55 (439), 67 (438), 82 (328)
Анальгин / Analgin	15.889	123 (999), 215 (314), 56 (127), 42 (97), 122 (76)
Хинин-TMS** TMS-quinine**	18.858	136 (999), 73(202), 137 (105), 81 (55), 77 (41)
Папаверин / Papaverine	20.956	338 (999), 324 (906), 339 (761), 308 (246), 154 (209)

*В скобках указаны относительные интенсивности ионов.

In parentheses are the relative abundance of the ions.

**Из сульфата хинина выделялось основание, которое дериватизировалось до триметилсилильного эфира (TMS).
 A base was isolated from quinine sulfate which was derivatized to trimethylsilyl ether (TMS).

жидкостную экстракцию (ЖЖЭ) смесью этилацетат : диэтиловый эфир (1 : 1) (3 мл, при pH = 10); после центрифугирования органическую фазу выпаривали, сухой остаток растворяли в 100 мкл этилацетата, дериватизировали 50 мкл метилсилилтрифторацетамида (MSTFA) в течение 20 мин при 80 °C и исследовали методом ГХ-МС.

2. После кислотного гидролиза по методике, описанной выше, образец центрифугировали со скоростью 3000 об./мин в течение 5 мин и проводили твердофазную экстракцию на двух патронах по следующей методике: первый патрон Chromabond Drug II промывали последовательно водой очищенной (1 мл) и гексаном (1 мл), после чего пропускали супернатант через патрон и снова промывали водой очищенной (1 мл). В пробирке к прошедшей через патрон пробе прибавляли 4 мл аммиачного буферного раствора (pH = 10). С патрона Chromabond Drug II аналиты смывали последовательно гексаном (2 мл), спиртом этиловым 95% (2 мл). Получали элюат I.

3. Второй патрон Chromabond HR-X сначала промывали последовательно водой очищенной (1 мл) и смесью этилацетат : диэтиловый эфир (1 : 1), пропускали через патрон пробу и после промывали водой очищенной (1 мл) и 7% раствором спирта этилового (1 мл). С патрона Chromabond HR-X аналиты смывали смесью этилацетат : диэтиловый эфир (1 : 1) (4 мл). Получали элюат II. Полученные элюаты упаривали досуха в токе воздуха. Сухой остаток элюата I растворяли в 100 мкл смеси гексан : этилацетат (7 : 1), элюата II — в 100 мкл этилацетата, дериватизировали 50 мкл MSTFA в течение 20 мин при 80 °C, после чего исследовали.

На хроматограммах полученных извлечений отмечали индивидуальные пики МЛВ (кофеин — 11.83 мин, анальгин — 15.88 мин, хинин — 18.85 мин (после дериватизации до триметилсилильного эфира), папаверин — 20.95 мин) и масс-спектры, соответствующие библиотеке прибора.

Количественное определение МЛВ проводили по градуировочному графику, построенному по растворам рабочих стандартных образцов анализируемых веществ. Методики количественного определения методом ГХ-МС валидированы [4].

Исследование крови на содержание токсических веществ обладает как своими преимуществами, так и недостатками. Так, к достоинствам можно отнести возможность определения фактического их наличия в организме и концентрации в любой момент времени, а к недостаткам —

at a speed of 3000 rpm for 5 min and solid-phase extraction was performed on two cartridges according to the following method: the first Chromabond Drug II cartridge was washed sequentially with purified water (1 ml) and hexane (1 ml), after which the supernatant was passed through the cartridge and again washed with purified water (1 ml). In a test tube, 4 ml of ammonia buffer solution (pH = 10) was added to the sample passed through the cartridge. From the chromabond Drug II cartridge, analytes were washed off sequentially by hexane (2 ml) and 95% ethyl alcohol (2 ml). Eluate I was obtained.

3. The second Chromabond HR-X cartridge was first washed sequentially by purified water (1 ml) and a mixture of ethyl acetate: diethyl ether (1 : 1), a sample was passed through the cartridge and then was washed by purified water (1 ml) and a 7% solution of ethyl alcohol (1 ml). From the Chromabond HR-X cartridge, analytes were washed off by a mixture of ethyl acetate : diethyl ether (1 : 1) (4 ml). Eluate II was obtained. The resulting eluates were evaporated dry in a air current. The dry residue of eluate I was dissolved in 100 µl of a mixture of hexane : ethyl acetate (7 : 1), eluate II — in 100 µl of ethyl acetate, and with 50 µl of MSTFA was derivatized for 20 min at 80°C, after which it was examined.

Individual peaks of MMS (caffeine — 11.83 min, analgin — 15.88 min, quinine — 18.85 min (after derivatization to trimethylsilyl ether), papaverine — 20.95 min) and mass spectra corresponding to the device data library were observed on the chromatograms of the obtained extracts.

Quantitative determination of MMS was carried out according to a calibration graph plotted on solutions of working standard samples of the analyzed substances. GC-MS quantification procedures were validated [4].

Blood testing for toxic substances has both advantages and disadvantages. So, the advantages include the ability to determine their actual presence in the body and concentration at any time, and the disadvantages — the complexity of sample preparation, the strong influence of the matrix, the complexity of the destruction of the protein — toxicant complex and the isolation of lipophilic substances from plasma.

Toxicological studies are traditionally divided into 4 stages: isolation, purification, isolation of substances from purified matrices, qualitative and

сложность пробоподготовки, сильное влияние матрицы, сложность разрушения комплекса белок — токсикант и выделения липофильных веществ из плазмы.

Токсикологические исследования традиционно подразделяются на 4 этапа: изолирование, очистка, выделение веществ из очищенных матриц, качественный и количественный анализ. Наиболее важен именно первый этап токсикологического исследования — изолирование токсиканта. Это связано с тем, что именно на этом этапе возможны максимальные потери целевых аналитов, что необходимо свести к минимуму.

Для получения модельных образцов крови использовались две методики: методика получения модельного комплекса белок — токсикант, предложенная Чёгером [5], при физиологических значениях pH среды (7.35, фосфатный буфер), и модель с растворами веществ в этаноле. Результаты количественного определения МЛВ в извлечениях из обоих модельных комплексов методом жидкость-жидкостной и твердофазной экстракции представлены в табл. 2, 3. Кислотный гидролиз биологических жидкостей проводится с целью разрушения водорастворимых метаболитов, конъюгатов с глюкуроновой кислотой и повышения степени экстракции целевого токсиканта.

Из данных, представленных в табл. 2 и 3, видно, что степень экстракции из спиртового модельного комплекса и комплекса, полученного на фосфатном буферном растворе, сопоставима, различия отмечаются в пределах ошибки методики.

На хроматограммах, кроме пиков МЛВ, присутствуют пики высших жирных кислот (ВЖК): миристиновой, стеариновой, линолевой и паль-

quantitative analysis. The most important is the first stage of toxicological research — isolation of the toxicant. This is due to the fact that it is at this stage that the maximum losses of target analytes are possible, which must be minimized.

In order to obtain model blood samples, two methods were used: the method for obtaining a model protein — toxicant complex proposed by Csögör [5] at physiological pH values of the medium (7.35, phosphate buffer), and the model with solutions of substances in ethanol. The results of quantitative determination of MMS in extracts from both model complexes by liquid-liquid and solid-phase extraction are presented in Table 2, 3. Acid hydrolysis of biological fluids is performed in order to destroy water-soluble metabolites, glucuronide conjugates and increase the degree of the target toxicant extraction.

From the data presented in Table 2 and 3, it can be seen that the degree of extraction from the alcohol model complex and the complex obtained on a phosphate buffer solution is comparable, the differences are noted within the error of the method.

On the chromatograms, in addition to the peaks of MMS, there are peaks of higher fatty acids (HFA): myristic, stearic, linoleic and palmitic acids. HFA peaks can have a negative impact on the interpretation of the study results: a significant amount of HFA creates a high-intensity ion background, which makes it difficult to identify substances, and due to a significant difference in the areas of peaks, substances can be mistakenly attributed to the background, which leads to the impossibility of qualitative and quantitative analysis of them. In our case, the effect of HFA was

Таблица 2. Количественное содержание оснований МЛВ в экстрактах после изолирования методом ЖЖЭ из образцов крови, мкг/мл

Table 2. Quantitative content of MMS bases in extracts after isolation by LLE method from blood samples, µg/ml

МЛВ / MMS	Модель в фосфатном буферном растворе Model in phosphate buffer solution		Модель в этаноле Model in ethanol	
	20 мкг/мл µg/ml	100 мкг/мл µg/ml	20 мкг/мл µg/ml	100 мкг/мл µg/ml
Кофеин / Caffeine	8.46 ± 0.3 (3.58; 8.95)	5.69 ± 0.2 (3.48; 7.32)	8.12 ± 0.27 (3.52; 8.80)	5.12 ± 0.18 (3.57; 8.79)
Анальгин / Analgin	7.27 ± 0.23 (3.23; 7.91)	5.76 ± 0.24 (4.14; 9.2)	7.51 ± 0.3 (4.05; 10.11)	3.06 ± 0.085 (2.77; 6.86)
Хинин / Quinine	62.90 ± 1.19 (1.89; 4.64)	46.24 ± 1.45 (3.13; 8.28)	50.60 ± 0.84 (1.66; 4.07)	26.75 ± 0.81 (3.03; 7.44)
Папаверин / Papaverine	59.28 ± 1.27 (2.14; 5.24)	52.68 ± 1.44 (2.74; 7.25)	60.94 ± 1.18 (1.94; 4.75)	26.57 ± 0.66 (2.50; 6.13)

Примечание. В табл. 2, 3 данные представлены как среднее ± отклонение от среднего; в скобках: отклонение от среднего значения, %; коэффициент вариации, %.

Note. In Table 2, 3 data are presented as the average ± deviation from the average; in parentheses: deviation from the average value, %; coefficient of variation, %.

Таблица 3. Количественное содержание оснований МЛВ в экстрактах после изолирования методом ТФЭ из образцов крови, мкг/мл**Table 3.** Quantitative content of MMS bases in extracts after isolation by SPE method from blood samples, µg/ml

МЛВ / MMS	Модель в фосфатном буферном растворе Model in phosphate buffer solution	Модель в этаноле Model in ethanol
	20 мкг/мл µg/ml	100 мкг/мл µg/ml
Кофеин / Caffeine	8.46 ± 0.3 (3.58; 8.95)	28.47 ± 1.26 (4.44; 8.89)
Анальгин / Analgin	7.27 ± 0.23 (3.23; 7.91)	3.32 ± 0.051 (1.54; 3.01)
Хинин / Quinine	62.90 ± 1.19 (1.89; 4.64)	2.25 ± 0.35 (15.68; 31.11)
Папаверин / Papaverine	59.28 ± 1.27 (2.14; 5.24)	7.73 ± 0.37 (4.82; 9.57)

митиновой кислот. Пики ВЖК могут оказать негативное влияние на интерпретацию результатов исследования: значительное количество ВЖК создает ионный фон высокой интенсивности, что затрудняет идентификацию веществ, а также вследствие значительной разницы в площадях пиков вещества могут быть ошибочно отнесены к фону, что приводит к невозможности качественного и количественного их анализа. В нашем случае влияние ВЖК было минимально, так как разница в концентрациях между ВЖК и модельными веществами не так значительна и в данных условиях не образуются «пики-наездники» (рис. 2).

Содержание этанола до 10 % практически не влияет на степень экстракции токсикантов, а содержание этанола свыше 10 % значительно снижает эффективность изолирования. Установление данного факта является важным при проведении исследования в случаях алкогольного и медикаментозного отравления. Данные условия оптимальны для изолирования основных веществ липофильной природы. В связи с большим содержанием липидов в пробе после ЖЖЭ в основном экстракте присутствуют в значительном количестве липофильные вещества кислотного характера, что затрудняет контроль правильности проведения пробоподготовки и по-

minimal since the difference in concentrations between HFA and model substances is not so significant and “rider peaks” are not formed under these conditions (Fig. 2).

The ethanol content of up to 10% practically does not affect the degree of toxicant extraction, and the ethanol content of more than 10% significantly reduces the efficacy of isolation. The establishment of this fact is important when conducting research in cases of alcohol and drug intoxication. These conditions are optimal for isolating the main substances of lipophilic nature. Due to the high content of lipids in the sample after LLE, a significant amount of acidic lipophilic substances are present in the main extract, which makes it difficult to control the correctness of sample preparation and subsequent identification of analytes, so it became necessary to develop a technique that would reduce the content of higher fatty acids in the sample as much as possible.

After performing SPE, the chromatograms together with the peaks of the MMS bases contain peaks of myristic, stearic, and palmitic acids. Linoleic acid was not detected on all chromatograms, so the sample can be completely purified from it. During SPE, hydrophilic substances are extracted to a greater extent, which is due to the purification

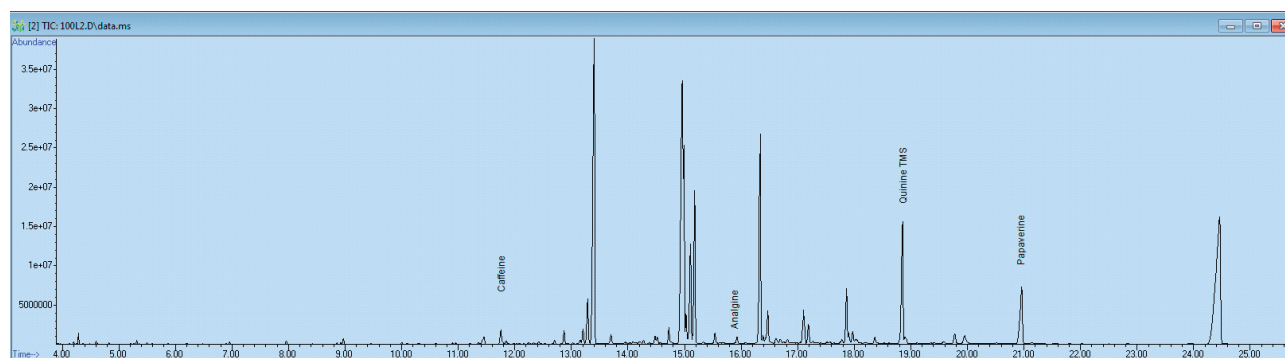


Рис. 2. Хроматограмма смеси модельных веществ после пробоподготовки методом ЖЖЭ
Fig. 2. Chromatogram of a model substances mixture after sample preparation by LLE method

следующей идентификации аналитов, поэтому появилась необходимость разработки методики, которая позволила бы максимально снизить содержание ВЖК в пробе.

После проведения ТФЭ на хроматограммах совместно с пиками оснований МЛВ присутствуют пики миристиновой, стеариновой, пальмитиновой кислот. Линолевая кислота обнаруживалась не на всех хроматограммах, следовательно, проба может быть очищена от нее полностью. В ходе ТФЭ извлекаются в большей степени гидрофильные вещества, что связано в том числе с очисткой пробы от высших жирных кислот и частичным растворением в них липофильных веществ, что обуславливает их потери (рис. 3).

Разработанные методики были валидированы по следующим характеристикам:

1. Сходимость: относительное стандартное отклонение (RSD) не превышало 10 %, кроме анальгина при изолировании методом ЖЖЭ (спиртовая добавка) и хинина при изолировании методом ТФЭ (спиртовая добавка).

2. Внутрिलाбораторная воспроизводимость: RSD не превышало 17 %.

Апробирование методик на экспертном материале происходило в соответствии с Приказом МЗ РФ № 933н от 18.12.2015 и Приказом МЗ и СР РФ от 27.01.2006 № 40 «Об организации проведения химико-токсикологических исследований при аналитической диагностике наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ», которые регламентируют процедуры проведения токсикологических исследований живых лиц. Исследование экспертного материала, образцов крови освидетельствуемых лиц проводили по описанной выше методике ЖЖЭ и ТФЭ (рис. 4, 5). Обнаружен широкий спектр наркотических средств, психо-

of the sample from HFA and partial dissolution of lipophilic substances in them, which causes their loss (Fig. 3).

The developed methods were validated for the following characteristics:

1. Precision: the relative standard deviation (RSD) did not exceed 10%, except for analgin when isolated by LLE (alcohol additive) and quinine when isolated by SPE method (alcohol additive).

2. Intralaboratory reproducibility: RSD did not exceed 17%.

Testing of the methods on expert material was carried out in accordance with the MH RF Order No. 933n, dated December 18, 2015 and the Order of 27.01.2006 No. 40 “On organization of chemical and toxicological studies in the analytical diagnosis of the presence of alcohol, narcotic drugs, psychotropic and other toxic substances in human body” which regulate the procedures for conducting toxicological examination of living persons. The study of expert material and blood samples of the examined persons was carried out using the LLE and SPE methods described above (Fig. 4, 5). A wide range of narcotic drugs, psychotropic and medicinal substances has been detected including OH- α -pyrrolidinvalerophenone (1-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-ol) and α -pyrrolidinvalerophenone, desomorphine, nevirapine, tramadol, cannabinal and a number of others (Fig. 6) [6].

CONCLUSION

The conducted research allows us to draw the following conclusions:

1. Procedures for sample preparation of blood specimens for screening tests for the presence of narcotic drugs, psychotropic and medicinal substances by GC-MS were developed and validated in accordance with the requirements of the MH RF Order No. 933n dated December 18, 2015.

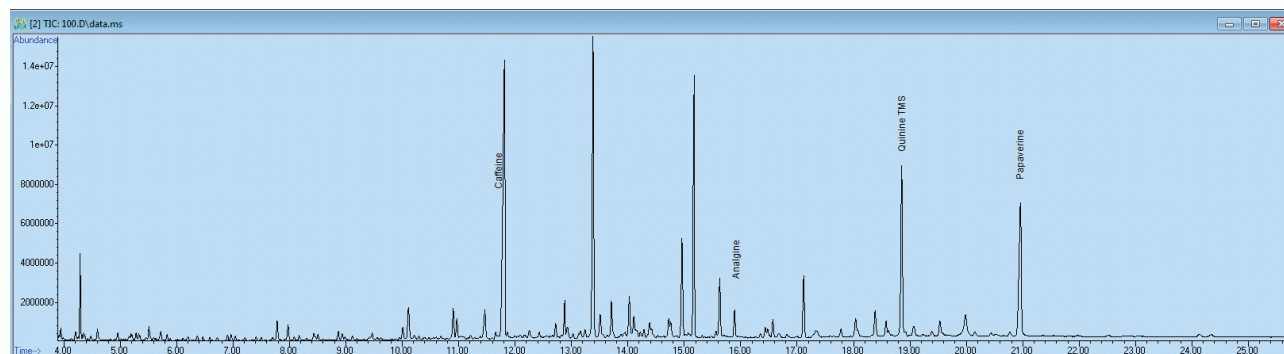


Рис. 3. Хроматограмма смеси модельных веществ после пробоподготовки методом ТФЭ
Fig. 3. Chromatogram of a model substances mixture after sample preparation by SPE method

тропных и лекарственных веществ, включающий ОН- α -пирролидинвалерофенон (1-фенил-2-(пирролидин-1-ил)пентан-1-ол) и α -пирролидинвалерофенон, дезоморфин, невирапин, трамадол, каннабинол и ряд других (рис. 6) [6].

2. It was found that the ethanol blood content up to 10‰ does not affect the degree of toxicant extraction and the possibility to interpret the results. The efficacy of model substances extraction from blood samples was evaluated depending on the iso-

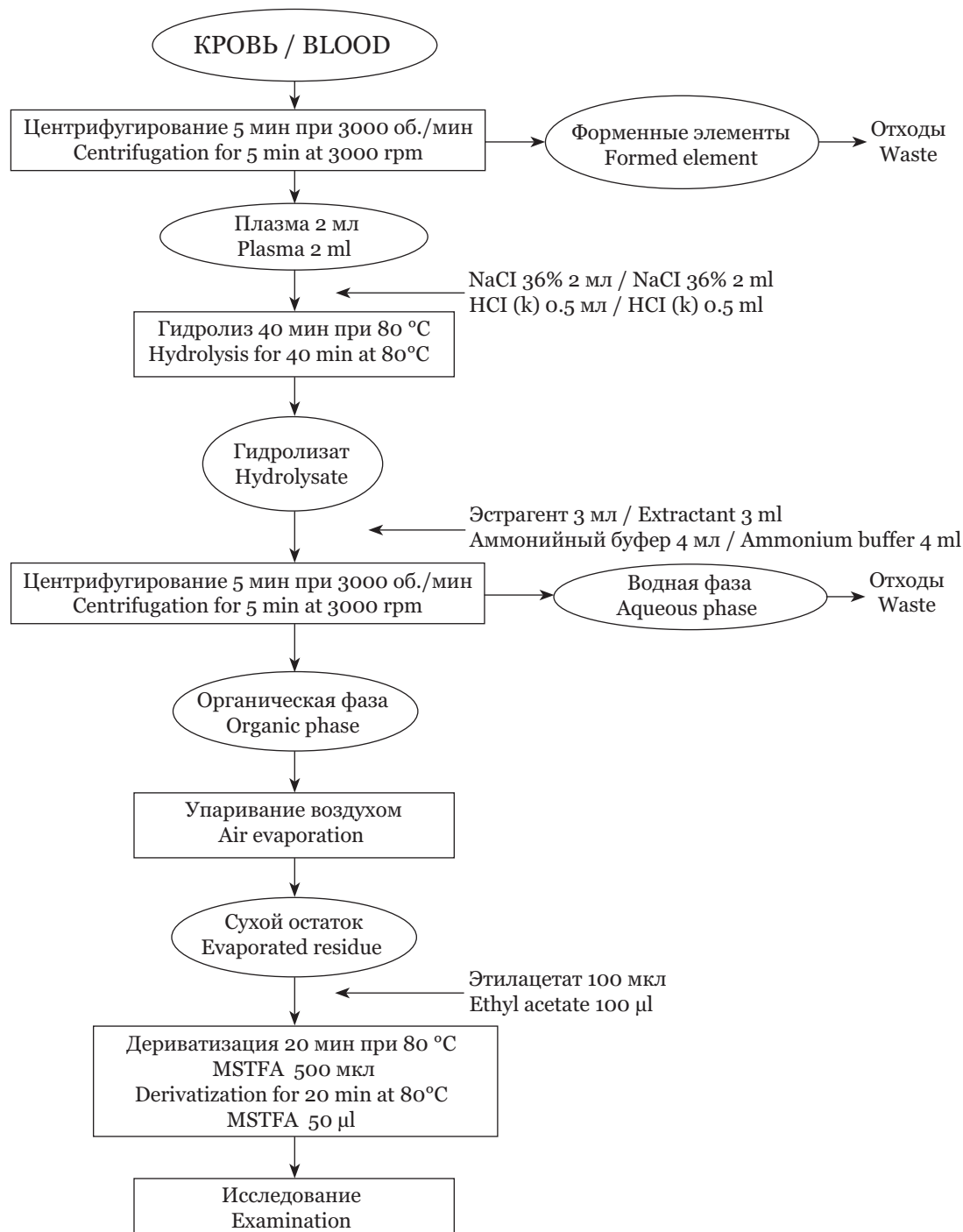


Рис. 4. Схема пробоподготовки образцов крови методом ЖЖЭ (MSTFA — метилсилилтрифторацетамид)

Fig. 4. Scheme of sample preparation of blood specimens by LLE method (MSTFA — methylsilyltrifluoroacetamide)

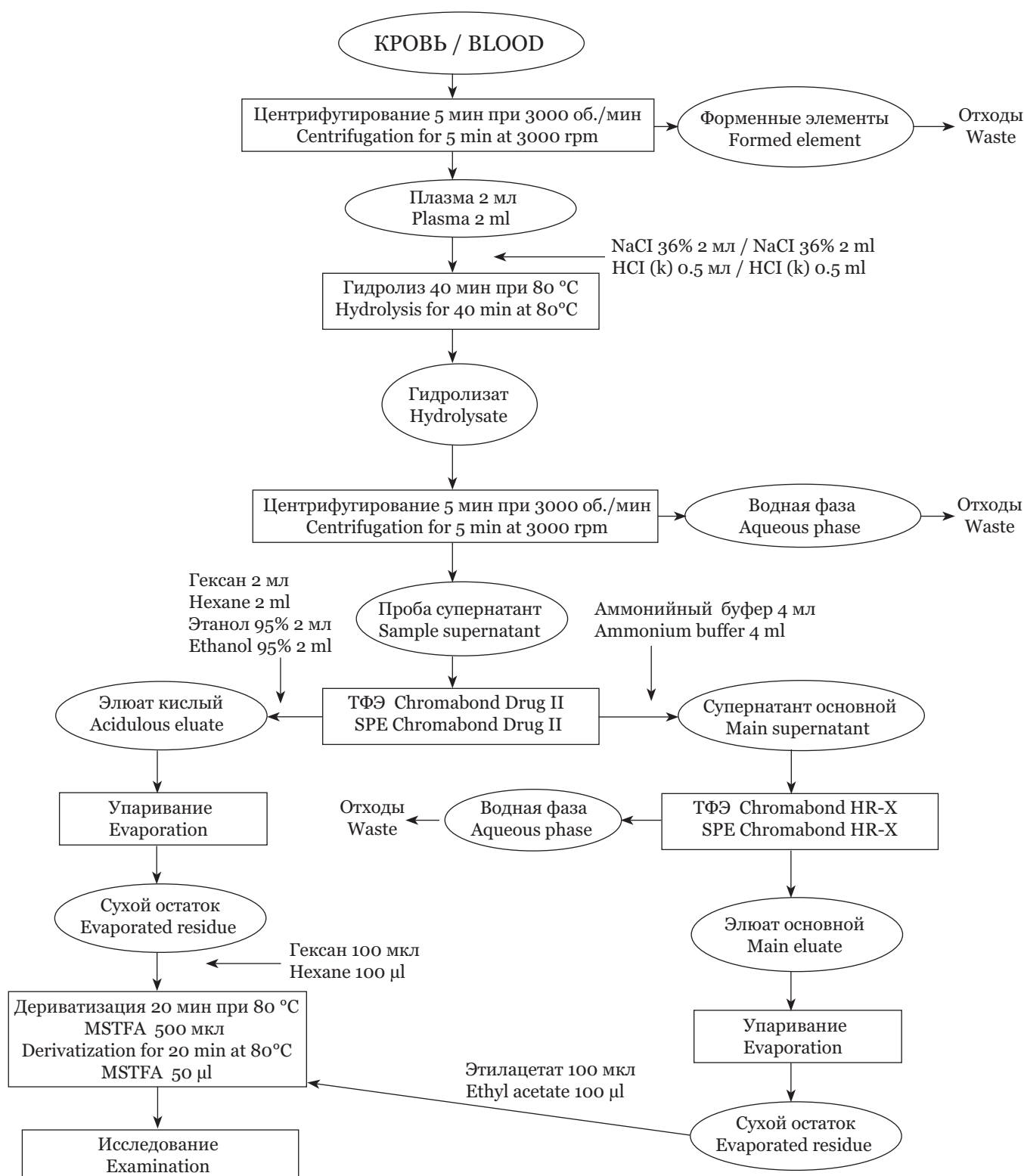


Рис. 5. Схема пробоподготовки образцов крови методом ТФЭ
(MSTFA — метилсилилтрифторацетамид)
Fig. 5. Scheme of sample preparation of blood specimens by SPE method
(MSTFA — methylsilyltrifluoroacetamide)

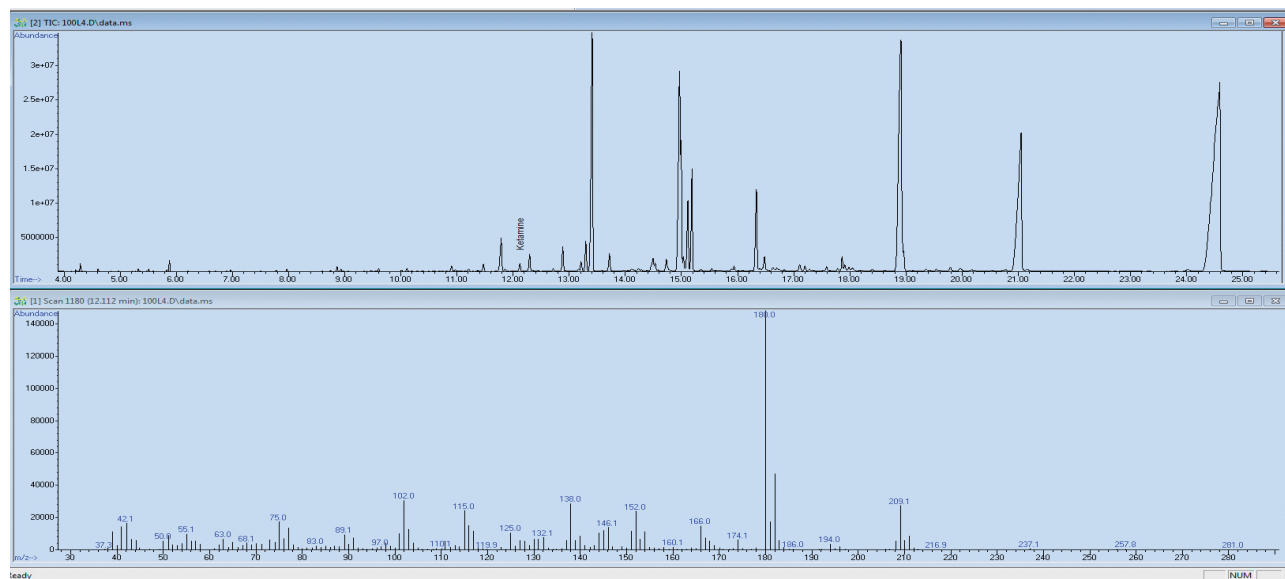


Рис. 6. Хроматограмма и масс-спектр кетамина после изолирования из крови методом ЖЖЭ
Fig. 6. Chromatogram and mass spectrum of ketamine after isolation from blood by LLE method

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Разработаны и валидированы методики пробоподготовки образцов крови к скрининговым исследованиям на наличие наркотических средств, психотропных и лекарственных веществ методом ГХ-МС в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ № 933н от 18.12.2015.

2. Установлено, что содержание этанола до 10 % в крови не влияет на степень экстракции токсикантов и на возможность интерпретации результатов. Оценена эффективность экстракции модельных веществ из образцов крови в зависимости от метода изолирования. Выявлено, что методом ЖЖЭ лучше изолируются соединения с высоким logP, а методом ТФЭ — с низким.

3. Наиболее полное извлечение токсиканта достигается при разрушении комплекса белок крови — токсикант, для чего применяются раз-

lation method. It was revealed that compounds with a high logP were better isolated by LLE method and compounds with a low logP — by SPE method.

3. The most complete extraction of the toxicant is achieved when the blood protein — toxicant complex is destroyed, for which different methods are used, but the best results were obtained using enzymatic hydrolysis techniques [7].

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

ные методы, но наилучшие результаты были получены при использовании методик ферментативного гидролиза [7].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического): Приказ Минздрава России от 18.12.2015 N 933н. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195274/. Дата обращения: 25.02.2020.
2. Катаев С.С., Дворская О.Н., Крохин И.П. Оптимизация процедуры твердофазной экстракции для скрининга лекарственных и наркотических веществ в крови методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием // Суд.-мед. экспертиза. 2017. № 1. С. 29–35.

REFERENCES

1. About the procedure for conducting a medical examination for intoxication (alcoholic, narcotic or other toxic): Order of the Russia Ministry of Health No. 933n dated December 18, 2015. Retrieved on February 25, 2020 from http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195274/. In Russ.
2. Kataev S.S., Dvorskaya O.N., Krokhin I.P. (2017). Optimization of the solid-phase extraction procedure for the screening on the medical and narcotic substances in the blood by gas chromatography with mass-spectrometric detection. *Forensic Medical Expertise*, 1, 29–35. In Russ.

3. Физиология человека: в 3 т. / пер. с англ.; под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. 3-е изд. М.: Мир, 2005.
4. Валидация аналитических методик: ОФС.1.1.0012.15 // Государственная Фармакопея XIII. URL: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-10012-15-validatsiya-analiticheskikh-metodik/>. Дата обращения: 25.02.2020.
5. Чёгёр С.И. Транспортная функция сывороточного альбумина: пер. с рум. Бухарест, 1975. 185 с.
6. Позднякова О.Н., Моров П.В., Михайлов С.В., Голубева Н.В. Статистика выявления наркотических и психотропных веществ в городах Тольятти, Жигулевск, Сызрань Самарской области за 2016 г. и первый квартал 2017 г. // Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами: Материалы III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (24–26 мая 2017 года). Пермь, 2017. 108 с.
7. Чувина Н.А. Изолирование лекарственных средств из плазмы крови с применением протеолитических ферментов: Дис. ... канд. фармацевт. наук. СПб., 2013. 165 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Моров Павел Владимирович — химик-эксперт клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ СО «Тольяттинский наркологический диспансер».

Стрелова Ольга Юрьевна — канд. хим. наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет».

Куклин Владимир Николаевич — д-р фармацевт. наук, профессор кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет».

Образец цитирования: Моров П.В., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. Разработка методик изолирования лекарственных веществ из крови в рамках реализации Приказа МЗ РФ № 933н // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 2. С. 30–41.

3. Schmidt R.F., Thews G. (eds.) (2005). *Human Physiology: In 3 volumes*. (Trans.) Moscow: Mir.
4. Validation of analytical methods: General Pharmacopoeia Article 1.1.0012.15. State Pharmacopoeia XIII. Retrieved on February 25, 2020 from <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-10012-15-validatsiya-analiticheskikh-metodik/>. In Russ.
5. Csögör S.I. (1975). *The Transport Function of Serum Albumin* (Trans. from Romanian). Bucharest, 185 p.
6. Pozdnyakova O.N., Morov P.V., Mikhailov S.V., Golubeva N.V. (2017). Statistics on the detection of narcotic and psychotropic substances in the cities of Togliatti, Zhigulevsk, Syzran of Samara Region for 2016 and the first quarter of 2017. Problems of drugs and new psychoactive substances abuse: Materials of III All-Russia Scientific-Practical Conf. with the international participation. Perm, 108 p. In Russ.
7. Chuvina N.A. (2013). *Isolation of drugs from blood plasma with the use of proteolytic enzymes*. Cand. Sci. (Pharmaceut.). Thesis, Saint Petersburg, 165 p. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Morov Pavel Vladimirovich — Consulting Chemist, Clinical Diagnostic Laboratory, Togliatti Narcological Dispensary.

Strelova Olga Yuryevna — Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Head, Department of Pharmaceutical Chemistry, St. Petersburg Chemical Pharmaceutical University.

Kuklin Vladimir Nikolaevich — Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, St. Petersburg Chemical Pharmaceutical University.

Citation example: Morov P.V., Strelova O.Yu., Kuklin V.N. (2020). Development of methods for isolating medicinal substances from blood in framework of implementation of the RF Ministry of Health Order No. 933n. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 30–41.

Влияние гепарина и этанола на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле»

Хомутов А.Е.¹, Лизунова А.С.²

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Effect of heparin and ethanol on orientation exploratory behavior of rats in the Open field test

Khomutov A.E.¹, Lizunova A.S.²

¹Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod

²Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — оценка влияния гепарина и этанола на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле». Экспериментальным животным (крысы-самцы массой 200 ± 10 г) внутрибрюшинно вводили высокомолекулярный гепарин и спирт этиловый и затем помещали в установку для тестирования поведенческих реакций. Установлено, что этанол (5 г/кг) при внутрибрюшинном введении снижает показатели ориентировочно-исследовательского поведения, которые не восстанавливаются через 24 ч. Гепарин при сочетанной инъекции с этанолом разнонаправленно влияет на вертикальную и горизонтальную активность крыс, однако через 24 часа от момента введения наблюдается восстановление поведенческих реакций. Предполагается, что гепарин вступает во взаимодействие с этанолом с образованием комплекса и частичной блокадой токсического действия этанола.

Ключевые слова: этанол, гепарин, открытое поле (тест), локомоция, вертикальные стойки.

ABSTRACT

The aim of the study is to assess the effect of heparin and ethanol on the orientation and exploratory behavior (locomotion) of rats in the Open field test. Experimental animals (male rats weighing 200 ± 10 g) were intraperitoneally injected with high molecular heparin and ethyl alcohol and then placed in a behavioral response testing set. It was found that ethanol (5 g/kg) in intraperitoneal administration reduces the parameters of orientation exploratory behavior which does not recover after 24 hours. Heparin in combined injection with ethanol affects the vertical and horizontal activity of rats in different directions, but a recovery of behavioral responses is observed after 24 hours from the moment of administration. Heparin is believed to interact with ethanol to form a complex and partially block the ethanol toxic effect.

Keywords: ethanol, heparin, Open field test, locomotion, upright postures.

ВВЕДЕНИЕ

Введение алкоголя в зависимости от его дозы вызывает стрессовые, неспецифические реакции организма. На нейрохимическом уровне этанол избирательно воздействует на функ-

INTRODUCTION

The administration of alcohol depending on its dose causes stressful, non-specific body reactions. At neurochemical level, ethanol selectively affects the function of catecholaminergic, cholinergic

Поступила 21.01.2020
Принята 17.02.2020

*Автор, ответственный за переписку
Лизунова Алла Сергеевна: ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9.
E-mail: lizunova-alla@mail.ru

Received 21.01.2020
Accepted 17.02.2020

*Corresponding author
Lizunova Alla Sergeyevna: Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, 9, Vysokovoltynaya str., Ryazan, 390026, Russia.
E-mail: lizunova-alla@mail.ru

цию катехоламинергических, холинергических, ГАМК-ергических и пептидергических нейронных систем [1]. Этанол может затрагивать эти системы непосредственно и/или влиять на взаимодействия между ними, что и обуславливает те или иные эффекты этанола [2–4].

Выявление взаимосвязей между гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) и этанолом и интерес к системе ГАМК при алкогольной интоксикации связаны с ее ролью как медиатора торможения в ЦНС [5]. По вызываемым эффектам (седативный, гипнотический, миорелаксирующий) этанол подобен транквилизаторам [6]. Он потенцирует действие ГАМК-агонистов, бензодиазепинов, барбитуратов. Очевидно, что острое воздействие этанола усиливает ГАМК-ергическую трансмиссию, повышает сродство бензодиазепиновых рецепторов к ^3H -дiazepam [7].

Через 1 ч после внутрибрюшинного введения этанола в дозе 4.3 г/кг наблюдалось увеличение ГАМК на 34–38 % в ткани мозга крыс. У мышей, заснувших после инъекции этанола, содержание ГАМК было выше на 35 % по сравнению с содержанием в мозге проснувшихся мышей. После однократного введения этанола (4 г/кг внутрибрюшинно) содержание ГАМК увеличивалось на 10–30 % в коре больших полушарий, подбугровой области и продолговатом мозге мышей. У мышей с разной продолжительностью этанолового сна наблюдается различие в содержании ГАМК в мозге [5].

Ранее нами было показано, что предварительное введение гепарина или сочетанное введение гепарина и этанола сопровождается снижением продолжительности сна, вызванного этанолом. Обратная картина наблюдается при блокаде эндогенного гепарина протамин сульфатом. В этом случае продолжительность этанолового сна увеличивается в 1.5–2 раза [8]. Однако исследования влияния гепарина и этанола на поведенческие реакции крыс в тесте «Открытое поле» имеют фрагментарный характер, в связи с чем и были выполнены данные эксперименты.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние гепарина и этанола на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле» в зависимости от последовательности введений и времени, прошедшего с момента введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования были использованы 60 половозрелых беспородных крыс-самцов массой 200 ± 10 г, содержащихся на общем рационе ви-

гичес, GABAergic, and peptidergic neural systems [1]. Ethanol can affect these systems directly and/or influence interactions between them, which causes certain effects of ethanol [2–4].

The identification of relationships between gamma-aminobutyric acid (GABA) and ethanol, and interest in GABA system in alcoholic intoxication are related to its role as an inhibitory mediator in the central nervous system (CNS) [5]. According to the induced effects such as sedative, hypnotic, and myorelaxing, ethanol is similar to tranquilizers [6]. It potentiates the action of GABAergic agonists, benzodiazepines, barbiturates. It is apparent that the acute effect of ethanol enhances the GABAergic transmission, increases the affinity of benzodiazepine receptors for ^3H -diazepam [7].

In 1 hour after intraperitoneal administration of ethanol in dose of 4.3 g/kg the 34–38% increase in GABA was observed in rats' brain tissue. In mice fallen asleep after ethanol injection, the GABA content was 35% higher comparing to the content in the brain of awakened mice. After single intraperitoneal injection of ethanol (4 g/kg), the GABA content increased by 10–30% in the cerebral cortex, hypothalamus and medulla oblongata of mice. There is a difference in the GABA content in the brain of mice with different duration of ethanol sleep [5].

We have previously shown that heparin pre-administration or combined administration of heparin and ethanol is accompanied by a reduction in the duration of sleep caused by ethanol. The reverse picture is observed when endogenous heparin is blocked by protamine sulfate. In this case, the duration of ethanol sleep increases by 1.5–2 times [8]. However, studies of heparin and ethanol effects on rat behavioral responses in the Open field test are fragmented, and therefore these experiments were performed.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the effect of heparin and ethanol on rats' orientation exploratory behavior in the Open field test depending on the sequence of administration and the time elapsed since injection.

MATERIALS AND METHODS

60 sexually mature outbred male rats weighing 200 ± 10 kept on general vivarium diet were used for the study. The studies were carried out in accordance with the rules of work and use of experimental animals (Appendix to the the Ministry of Health of the USSR Order No. 775 from 12.08.1977),

вария. Исследования осуществляли в соответствии с правилами проведения работ и использования экспериментальных животных (Приложение к Приказу МЗ СССР № 775 от 12.08.1977), «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986 и ФЗ РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997.

В качестве исследуемых веществ использовались следующие препараты: 1) высокомолекулярный гепарин производства Московского эндокринного завода, содержащий в 1 мл раствора 5000 МЕ (1 МЕ = 0.0077 мг); 2) спирт этиловый ректификат. Исследуемые вещества разводили физиологическим раствором (физраствором) и вводили внутривентриально в объеме 1 мл в определенной последовательности, предусмотренной условиями опыта. Время между введениями было постоянным и составляло 10 мин.

Установка для тестирования поведенческих реакций крыс представляет собой прямоугольную камеру 100 × 100 см с пластмассовыми стенками высотой 40 см. Пол изготовлен из белого пластика, на нем черной краской нанесена решетка, делящая его на 25 равных квадратов 20 × 20 см. Освещенность площадки во время опыта 200 лк.

Животное помещается в центральный квадрат, и за ним ведется наблюдение. Визуально подсчитывается количество отдельных поведенческих актов, выполненных в течение 5 мин. Запись осуществляется вручную с последующей обработкой на компьютере, каждому поведенческому акту соответствует собственный код: локомоция, вертикальные стойки, опосредованно связанные с ориентировочно-исследовательским поведением [9–11].

Статистическая обработка экспериментальных данных была выполнена с помощью программы «Биостат». Для сравнения нескольких групп использовали критерий Стьюдента для множественных сравнений [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Внутривентриальное введение этанола в дозе 5 г/кг (тестовая доза) сопровождалось снижением локомоторной активности крыс в течение всего времени наблюдения (1, 6 и 24 ч). Максимальное снижение горизонтальной активности относительно контроля отмечалось через 24 ч после введения этанола и составляло 11.3 ± 1.1 акта/5 мин против 30.3 ± 4.3 акта/5 мин в группе контроля (введение физраствора) (таблица).

“European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes” from 18.03.1986 and the Federal Law of the Russian Federation “On the Protection of Animals against Cruel Treatment” from 01.01.1997.

The following preparations were used as test substances: 1) high molecular heparin produced by the Moscow Endocrine Plant containing 5000 IU in 1 ml of the solution (1 IU = 0.0077 mg); 2) rectified ethyl alcohol. The test substances were diluted in normal saline solution and administered intraperitoneally in the volume of 1 ml in a certain sequence provided by experimental conditions. The time between injections was 10 min constantly.

The rats' behavioral reactions testing set is a rectangular chamber 100 × 100 cm with plastic walls of 40 cm high. The floor is made of white plastic with a black painted grid on it. The grid divides the floor into 25 equal squares 20 × 20 cm. The illumination of the site during experiment is 200 lx.

An animal is placed in the central square and monitored. The number of individual behavioral acts performed during 5 minutes is visually counted. The recording is carried out manually with subsequent processing on a computer. Each behavioral act corresponds to its own code: locomotion, upright postures indirectly related to orientation exploratory behavior [9–11].

Statistical processing of experimental data was carried out using “Biostat” program, Student *t*-test for multiple comparisons was used to compare several groups [12].

RESULTS AND DISCUSSION

Intraperitoneal administration of ethanol at a dose of 5 g/kg (test dose) was accompanied by decrease in rat locomotor activity throughout the observation time (1, 6 and 24 hours). The maximum decrease in horizontal activity as compared to the control was observed in 24 hours after the injection of ethanol and was 11.3 ± 1.1 act/5 min versus 30.3 ± 4.3 act/5 min in the control group (injection of normal saline) (Table).

Heparin injection at a dose of 500 IU/kg after the previous ethanol injection (test dose) reverses the picture of locomotor activity, increasing the indices of behavioral acts both in relation to the control and in relation to the data obtained with ethanol injection. Administration of preparations according to the scheme “heparin, then ethanol” differs from the previous series as horizontal activ-

Инъекция гепарина в дозе 500 МЕ/кг на фоне действия этанола (тестовая доза) реверсирует картину локомоторной активности, увеличивая показатели поведенческих актов как относительно контроля, так и относительно данных, полученных при инъекции этанола. Введение по схеме «гепарин, затем этанол» отличается от предыдущей серии тем, что через 1 ч после применения гепарина и этанола горизонтальная активность снижается до 16.7 ± 1.7 акта/5 мин (в предыдущей серии 52.0 ± 4.8 акта/5 мин), а к 24 ч восстанавливаются высокие показатели локомоции (см. таблицу).

Введение инкубированной при 37 °C в течение 30 мин *in vitro* смеси гепарина с этанолом в соотношении 1 : 20 вызывает снижение локомоции через 1 час после инъекции, а через 6 и 24 ч — ее увеличение до 46–47 актов/5 мин (см. таблицу).

Согласно гипотезе Я. Буреша и соавт. [10], помещение животного в новое окружение ведет к возникновению исследовательского поведения, которому в то же время препятствуют условия, вызывающие страх. Две антагонистические тенденции характеризуются разной протяженностью во времени. По этой причине, несмотря на уменьшение страха, горизонтальная активность животного к концу первой серии опытов снижается. В наших экспериментах через 24 ч после введения этанола показатели локомоции резко снижаются, а при сочетании действия этанола с гепарином наблюдается достоверное повышение горизонтальной активности, что, видимо, связано со снижением тревожно-фобической реакции и потенцирова-

ity is reduced to 16.7 ± 1.7 act/5 min in 1 hour after heparin and ethanol injections (in the previous series 52.0 ± 4.8 act/5 min), and by 24 hours high indices of locomotion are restored (Table).

Administration of mixture of heparin and ethanol in 1 : 20 ratio incubated at 37°C for 30 min *in vitro* causes a decrease in locomotion in 1 hour after injection, and an increase up to 46–47 acts/5 min in 6 and 24 hours (Table).

According to the hypothesis of J. Buresh et al. [10], placing an animal in a new environment leads to the emergence of exploratory behavior which at the same time is hindered by the conditions causing fear. The two antagonistic tendencies differ in length over time. Therefore, despite reduced fear, the horizontal activity of the animal is reduced by the end of the first series of experiments. In our experiments, 24 hours after the injection of ethanol, the locomotion indices are sharply decreased, and with ethanol and heparin combined action, a significant increase in horizontal activity is observed, which is probably due to a decrease in the anxiety-phobic response and potentiation of the orientation exploratory reflex.

One of the indicators of the exploratory behavior of rats is the evaluation of the number of upright postures within 5 minutes, given that the experimental conditions are similar to those taken into account in the study of horizontal activity. On ethanol intraperitoneal administration at a dose of 5 g/kg, the number of upright postures decreased relative to the control values, and no recovery was observed in 24 hours after its administration (see Fig.).

Локомоция крыс в тесте «Открытое поле» при введении этанола и гепарина (актов/5 мин)
Rats locomotion in Open field test on ethanol and heparin administration (acts/5 min)

Условия эксперимента Experimental conditions	Время после введения, ч / Time after administration, h		
	1	6	24
Физраствор (контроль) / Normal saline (control)	34.6 ± 4.9	30.0 ± 3.8	30.3 ± 4.3
Гепарин (500 МЕ/кг) / Heparin (500 IU/kg)	$28.6 \pm 3.1^*$	25.0 ± 2.2	24.5 ± 3.7
Этанол (5 г/кг) / Ethanol (5 g/kg)	31.3 ± 3.6	22.7 ± 2.3	$11.3 \pm 1.1^*$
Этанол (5 г/кг), затем гепарин (500 МЕ/кг) Ethanol (5 g/kg), then heparin (500 IU/kg)	$52.0 \pm 4.8^{*\star}$	$47.3 \pm 3.9^{*\star}$	$46.0 \pm 3.8^{*\star}$
Гепарин (500 МЕ/кг), затем этанол (5 г/кг) Heparin (500 IU/kg), then ethanol (5 g/kg)	$16.7 \pm 1.7^{*\star}$	$20.3 \pm 1.6^*$	$41.4 \pm 3.7^{*\star}$
Гепарин + этанол (1 : 20) / Heparin + ethanol (1 : 20)	$26.3 \pm 2.2^*$	$47.5 \pm 3.5^{*\star}$	$46.7 \pm 3.2^{*\star}$

*Различия между контрольной и экспериментальными группами статистически значимы ($p \leq 0.05$).
Differences between the control and the experimental groups are statistically significant ($p \leq 0.05$).

★Различия между группами «Этанол» и «Этанол, затем гепарин», «Гепарин, затем этанол», «Гепарин + этанол» статистически значимы ($p \leq 0.05$).
Differences between the following groups “Ethanol” and “Ethanol, then Heparin”, “Heparin, then ethanol”, “Heparin + ethanol” are statistically significant ($p \leq 0.05$).

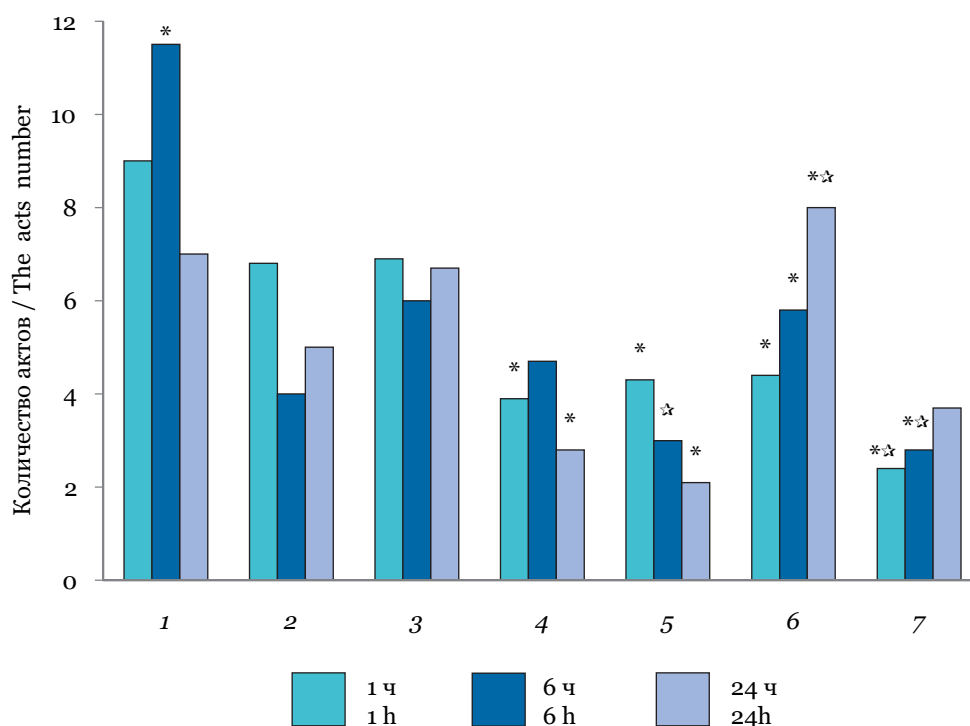
нием ориентировочно-исследовательского рефлекс.

Одним из показателей исследовательского поведения крыс является оценка количества вертикальных стоек в течение 5 мин, причем условия экспериментов аналогичны тем, которые учитывались при исследовании горизонтальной активности. При внутрибрюшинном введении этанола в дозе 5 г/кг количество вертикальных стоек снижается относительно контрольных величин, причем восстановления через 24 ч после введения не наблюдалось (рисунок).

Гепарин и этанол, в зависимости от последовательности введений, разнонаправленно влияют на количество актов вертикальной активности. При инъекции гепарина в дозе 500 МЕ/кг на фоне действия этанола количество вертикальных стоек относительно контроля снижается. При использовании реверсивной последовательности введений, т. е. этанол на фоне гепарина, значительные изменения наблюдаются через 24 ч после инъекции, причем в этот временной промежуток количество вертикальных сто-

He parin and ethanol, depending on the sequence of administration, have a multidirectional effect on the number of vertical activity acts. When heparin is injected at a dose of 500 IU/kg against the background of ethanol, the number of upright postures in reference to the control decreases. When using a reverse sequence of injections, i.e. ethanol against the background of heparin, significant changes are observed in 24 hours after injection. Notably during this period the number of upright postures reaches 8.0 ± 1.2 act/5 min versus 5.3 ± 1.2 in the control group and 3.0 ± 0.3 act/5 min in the ethanol group administration. When heparin and ethanol are combined as a mixture in 1 : 20, in 1 and 6 hours the number of upright postures is significantly lower in reference to both the control and the ethanol-only groups (see Fig.).

Analyzing the obtained data, it can be concluded that ethanol alters rats' behavioral responses, reducing horizontal and vertical activity, thus partially blocking orientation exploratory reflexes. At the neurochemical level, ethanol is known to se-



Вертикальные стойки (актов/5 мин) крыс в тесте «Открытое поле» при введении этанола и гепарина (1 – интактные крысы; 2 – физраствор (контроль); 3 – гепарин (500 МЕ/кг); 4 – этанол (5.0 г/кг); 5 – этанол, затем гепарин; 6 – гепарин, затем этанол; 7 – гепарин + этанол (1 : 20); *различия между контрольной и экспериментальными группами статистически значимы ($p \leq 0.05$); ☆различия между группами 4–7 статистически значимы ($p \leq 0.05$))

Rats' upright postures (acts/5 min) in Open field test in ethanol and heparin administration (1 – intact rats; 2 – normal saline (control); 3 – heparin (500 IU/kg); 4 – ethanol (5.0 g/kg); 5 – ethanol, then heparin; 6 – heparin, then ethanol; 7 – heparin + ethanol (1 : 20); * differences between the control and the experimental groups are statistically significant ($p \leq 0.05$); ☆ differences between groups 4–7 are statistically significant ($p \leq 0.05$))

ек достигает 8.0 ± 1.2 акта/5 мин против 5.3 ± 1.2 в контроле и 3.0 ± 0.3 акта/5 мин — при введении этанола. При сочетанном введении гепарина с этанолом в виде смеси в соотношении 1 : 20 через 1 и 6 ч количество вертикальных стоек достоверно ниже как относительно контроля, так и группы, в которой использовался только этанол (см. рисунок).

Анализируя полученные данные, можно заключить, что этанол изменяет поведенческие реакции крыс, снижая горизонтальную и вертикальную активность, частично блокируя, таким образом, ориентировочно-исследовательские рефлексы. Как известно, на нейробиохимическом уровне этанол избирательно воздействует на функцию катехоламинергических, холинергических, ГАМК-ергических и пептидергических нейронных систем. Ранее было показано, что гепарин снижает время наркотического сна, вызванного гамма-оксимасляной кислотой, являющейся функциональным аналогом ГАМК [13]. Очевидно, что острое воздействие этанола усиливает ГАМК-ергическую трансмиссию [5].

Гепарин разнонаправленно действует на реализацию исследовательских рефлексов экспериментальных животных в зависимости от последовательности его введений и времени, прошедшего с момента введения. Так, если при введении этанола восстановления исследуемых показателей в течение 24 часов от момента инъекции не наблюдается, то при сочетанном применении этанола и гепарина в разных вариациях в большинстве случаев регистрируется полное восстановление, а часто и увеличение горизонтальной и вертикальной активности относительно контрольных величин. Одним из возможных механизмов антидотного действия гепарина является его известная способность образовывать комплексные соединения с большим количеством химических соединений различной структуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований выявлено, что в присутствии гепарина локомоторная активность крыс снижается в значительно меньшей степени, чем при введении только этанола. Ориентировочно-исследовательское поведение животных (вертикальные стойки) при предварительном введении гепарина изменяют-

lectively affect the function of catecholaminergic, cholinergic, GABAergic, and peptidergic neural systems. It has been previously shown that heparin reduces the time of drug induced sleep caused by gamma-oxybutyric acid, which is a functional analogue of GABA [13]. It is apparent that the acute effect of ethanol enhances the GABAergic transmission [5].

Heparin has a multidirectional effect on the implementation of the exploratory reflexes of experimental animals depending on the sequence of its administration and the time from dosing. So, when ethanol is administered, no recovery of the test values is observed within 24 hours from the moment of injection; then with the combined use of ethanol and heparin in different variations in majority of cases the complete recovery, and often an increase in horizontal and vertical activity in reference to the control values is registered. One possible mechanism of antidote action of heparin is its known ability to form complex compounds with a large number of chemicals of different structure.

CONCLUSION

As a result of the conducted studies, it was found that in the presence of heparin, rats' locomotor activity decreases to a much lesser extent than when ethanol alone is administered. The orientation exploratory behavior of animals (upright postures) in case of preliminary administration of heparin is changed in similar way. The authors believe that this effect is connected with the interaction of heparin with ethanol, and formation of the complex compound in which ethanol activity is significantly reduced.

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

ся аналогичным способом. Авторы считают, что этот эффект связан с взаимодействием гепарина с этанолом с образованием комплексного соединения, при котором активность этанола в значительной степени снижается.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koob G.F., Roberts A.J., Schulteis G. et al. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998. Vol. 22 (1). P. 3–9.

REFERENCES

1. Koob G.F., Roberts A.J., Schulteis G. et al. (1998). Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 22 (1), 3–9.

2. Яковлева Л.М., Любовцева Л.А. Динамика содержания нейромедиаторов в структурах тощей кишки при хронической алкогольной интоксикации // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 2013. Т. 155, № 1. С. 36–39.
3. Ekman A.C., Vakkuri O., Vuolteenaho O., Leppäluoto J. Delayed pro-opiomelanocortin activation after ethanol intake in man // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1994. Vol. 18 (5). P. 1226–1229.
4. Henn C., Löffelholz K., Klein J. Stimulatory and inhibitory effects of ethanol on hippocampal acetylcholine release // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1998. Vol. 357 (6). P. 640–647.
5. Paille F., Gillet C., Pirollet P. Physiopathology of acute alcoholic intoxication and alcoholic withdrawal // *Rev. Prat.* 1993. Vol. 43 (16). P. 2035–2041.
6. June H.L., Cason C.R., Cheatham G. et al. GABAA-benzodiazepine receptors in the striatum are involved in the sedation produced by a moderate, but not an intoxicating ethanol dose in outbred Wistar rats // *Brain Res.* 1998. Vol. 794 (1). P. 103–118.
7. Шушпанова Т.В. Свойства бензодиазепиновых рецепторов коры головного мозга крыс с разной степенью предпочтения к этанолу // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989. Т. 89, Вып. 2. С. 122–124.
8. Пурсанов К.А., Хомутов А.Е., Бутылин А.Г., Слободянюк В.С. Влияние гепарина, протамина сульфата, этанола и их сочетанного применения на показатели сна экспериментальных животных // Мед. альманах. 2009. № 3 (8). С. 136–137.
9. Анисимова Н.А., Манвелян Э.А., Батурин В.А. Влияние адреналэктомии на поведение самцов и самок крыс в тесте «Открытое поле» на протяжении суточного цикла // Физиологические проблемы адаптации: сб. научных статей. Ставрополь, 2013. С. 6–9.
10. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / пер. с англ. Е.Н. Живописцевой. М.: Высш. школа, 1991. 399 с.
11. Судаков С.К., Назарова Г.А., Алексеева Е.В., Башкатова В.Г. Определение уровня тревожности у крыс: расхождение результатов в тестах «открытое поле», «крестообразный приподнятый лабиринт» и тесте Фогеля // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 2013. Т. 155, № 3. С. 268–270.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.
13. Хомутов А.Е., Пахомова М.Е. Торможение гепарином наркотического сна, вызванного ГОМК // Арх. клин. и эксперимент. медицины. 2001. Т. 10, № 2. С. 230–231.
2. Yakovleva L.M., Lubovtseva L.A. (2013). Dynamics of neurotransmitters in the structures of the rat jejunum during chronic alcohol intoxication. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 155 (1), 36–39.
3. Ekman A.C., Vakkuri O., Vuolteenaho O., Leppäluoto J. (1994). Delayed pro-opiomelanocortin activation after ethanol intake in man. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 18 (5), 1226–1229.
4. Henn C., Löffelholz K., Klein J. (1998). Stimulatory and inhibitory effects of ethanol on hippocampal acetylcholine release. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 357 (6), 640–647.
5. Paille F., Gillet C., Pirollet P. (1993). Physiopathology of acute alcoholic intoxication and alcoholic withdrawal. *Rev. Prat.*, 43 (16), 2035–2041.
6. June H.L., Cason C.R., Cheatham G. et al. (1998). GABAA-benzodiazepine receptors in the striatum are involved in the sedation produced by a moderate, but not an intoxicating ethanol dose in outbred Wistar rats. *Brain Res.*, 794 (1), 103–118.
7. Shushpanova T.V. (1989). Properties of benzodiazepine receptors of cerebral cortex of rats with different degrees of preference for ethanol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 89 (2), 122–124. In Russ.
8. Pursanov K.A., Khomutov A.E., Butylin A.G., Slobodyanuk V.S. (2009). Impact of heparin, protamine sulfate, ethanol and their combined application on sleep parameters of experimental animals. *Medical Almanac*, 3 (8), 136–137. In Russ.
9. Anisimova N.A., Manvelyan E.A., Baturin V.A. (2013). The effect of adrenalectomy on the behavior of male and female rats in the Open field test during the daily cycle (pp. 6–9). In *Physiological Problems of Adaptation: Collected Scientific Articles*, Stavropol. In Russ.
10. Bureš J., Burešová O., Houston J.P. (1991). *Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior* (E.N. Zhivopistseva, Trans.). Moscow: Vysshaya Shkola Publishers, 399 p. In Russ.
11. Sudakov S.K., Nazarova G.A., Alekseeva E.V., Bashkatova V.G. (2013). Estimation of the level of anxiety in rats: differences in results of open-field test, elevated plus-maze test, and Vogel's conflict test. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 155 (3), 268–270.
12. Glantz S. (1999). *Medical and Biological Statistics*. Moscow: Praktika, 459 p. In Russ.
13. Khomutov A.E., Pakhomova M.E. (2001). Inhibition of heparin drug sleep caused by GHB. *Archive of Clinical and Experimental Medicine*, 10 (2), 230–231. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хомутов Александр Евгеньевич — д-р биол. наук, профессор кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Лизунова Алла Сергеевна — канд. биол. наук, доцент кафедры фармакогнозии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

ABOUT THE AUTHORS

Khomutov Aleksandr Evgeniyevich — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Physiology and Anatomy, Institute of Biology and Biomedical Medicine, Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod.

Lizunova Alla Sergeyevna — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Pharmacognosy Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

Образец цитирования: Хомутов А.Е., Лизунова А.С. Влияние гепарина и этанола на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле» // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 2. С. 42–49.

Citation example: Khomutov A.E., Lizunova A.S. (2020). Effect of heparin and ethanol on orientation exploratory behavior of rats in the Open field test. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 42–49.



Влияние постоянного электрического тока на структурную организацию эндотелиоцитов кровеносных капилляров десен больных хроническим маргинальным гингивитом

Самойлов К.О.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Effect of direct electric current on the structural organization of endotheliocytes of gingival blood capillaries in patients with chronic marginal gingivitis

Samoilov K.O.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Хронический воспалительный процесс в тканях пародонта (гингивит, пародонтит) является одной из наиболее часто встречающихся проблем в стоматологической практике. Результат лечения такого процесса во многом определяется состоянием системы микроциркуляции тканей пародонта. В комплексной терапии этих заболеваний часто применяют физиотерапевтические методики, основанные на эффектах воздействия постоянного электрического тока (анод-гальванизация, лекарственный электрофорез, депофорез).

В исследовании, посвященном изучению влияния постоянного электрического тока на структурную организацию эндотелиоцитов кровеносных капилляров десен больных хроническим маргинальным гингивитом (ХМГ), участвовали 39 чел. (группа 1 — 10 чел. с интактным пародонтом; группа 2 — 10 больных ХМГ до лечения; группа 3 — 19 больных ХМГ после комплексного лечения, включавшего в том числе 3-кратную анод-гальванизацию десен по 5 мин). Обнаружены изменения структуры эндотелиоцитов кровеносных капилляров хронически воспаленных десен (изменились величина и численность клеточных органелл) под воздействием постоянного электрического тока, что может оказывать существенное влияние на течение хронического воспалительного процесса в тканях пародонта.

Ключевые слова: пародонт, хронический гингивит, эндотелиоцит, кровеносные капилляры, анод-гальванизация.

ABSTRACT

The chronic inflammatory process in periodontal tissues (gingivitis, periodontitis) is one of the most common issues in dental practice. The results of treatment of such process is determined mainly by the state of the periodontal microcirculation system. In the complex therapy of these diseases, physiotherapeutic techniques based on the effects of direct electric current (anode-galvanization, drug electrophoresis, depophoresis) are often used.

In the study on the effect of direct electric current on the structural organization of endotheliocytes of blood capillaries of gums in patients with chronic marginal gingivitis (CMG) participated 39 persons (group 1 consisted of 10 persons with an intact periodontium, group 2 consisted of 10 patients with simple CMG before treatment, and group 3 consisted of 19 patients with CMG after comprehensive treatment, including 3-fold anode-galvanization of gums for 5 min).

Authors have found changes in the structure of endotheliocytes of blood capillaries of chronically inflamed gums (the size and number of cellular organelles have changed) under the influence of direct electric current, that may have a significant effect on the course of chronic inflammatory process in periodontal tissues.

Keywords: periodontium, chronic gingivitis, endotheliocyte, blood capillaries, anode-galvanization.

Поступила 09.12.2019
Принята 12.01.2020

*Автор, ответственный за переписку
Самойлов Константин Олегович : ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: konstantin.samoilov@inbox.ru

Received 09.12.2019
Accepted 12.01.2020

*Corresponding author
Samoilov Konstantin Olegovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: konstantin.samoilov@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Физиотерапевтические методы лечения, основанные на использовании постоянного электрического тока (анод-гальванизация, лекарственный электрофорез, депофорез), давно и успешно применяются в стоматологической практике [1]. Имеются исследования, посвященные изучению сочетанного воздействия, лекарственного и физического (постоянного электрического тока), на структурную организацию тканей пациентов со стоматологической патологией [2]. Однако влияние на ультраструктурную организацию клеток тканей полости рта постоянного электрического тока, лежащего в основе выше упомянутых физиотерапевтических методик, изучено недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение структурных изменений в эндотелиоцитах кровеносных капилляров десен больных хроническим маргинальным гингивитом (ХМГ) под воздействием постоянного электрического тока.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 39 чел. обоего пола в возрасте от 18 до 30 лет. Исследование проводилось в полном соответствии с международными и российскими законодательными актами о юридическом и этическом применении медико-биологических исследований у человека. Все исследуемые пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 — 10 чел. с интактным пародонтом, группа 2 — 10 пациентов с простым хроническим маргинальным гингивитом до лечения, группа 3 — 19 пациентов с простым маргинальным хроническим гингивитом после комплексного лечения, включавшего, кроме профессионального снятия зубных отложений, обучение методике гигиенического ухода за полостью рта, контроль за уровнем гигиены полости рта и 3-кратное проведение анод-гальванизации десен по 5 мин.

У каждого пациента под аппликационной анестезией 10% Sol. Lidocaini с помощью стоматологического инструментария брали ткани десны из межзубных сосочков фронтальной группы зубов объемом 1–1.5 мм³ в процессе механической очистки зубов от твердых зубных отложений. Эта манипуляция практически безвредна для пациента, при этом десна полностью восстанавливается в течение нескольких дней.

Образцы тканей фиксировали в 1% растворе OsO₄ на фосфатном буфере (pH 7.3), дегидратировали в серии спиртов возрастающей концентрации и заключали в епон. Из 5 блоков тканей дес-

INTRODUCTION

Physiotherapeutic methods of treatment based on the use of direct electric current (anode-galvanization, drug electrophoresis, depophoresis) have long and successfully been applied in dental practice [1]. There are studies concerning the combined effects, both medicinal and physical (viz direct electric current), on the structure of tissues in patients with dental pathology [2]. However, the effect of a direct electric current on the ultrastructural organization of the oral tissues cells, which underlies the above-mentioned physiotherapeutic methods, has not been studied enough.

AIM OF THE RESEARCH

To study the structural changes in endothelial cells of the gingival blood capillaries in patients with chronic marginal gingivitis (CMG) under the influence of direct electric current.

MATERIALS AND METHODS

The study included 39 persons of both sexes aged 18 to 30 years. The research was conducted in full compliance with international and Russian legislative acts on the legal and ethical application of biomedical research in humans. All patients were divided into three groups: group 1 consisted of 10 individuals with an intact periodontium, group 2 — of 10 individuals with simple chronic marginal gingivitis before treatment, and group 3 consisted of 19 patients with simple chronic marginal gingivitis after comprehensive treatment, which included in addition to professional removal of dental deposits, training in oral hygienic techniques, the oral hygiene monitoring, and 3-fold anode-galvanization of gums for 5 minutes.

Gingival tissues from the interdental papillae of the frontal group of teeth in the volume of 1–1.5 mm³ were taken from each patient under application anesthesia with 10% Lidocaine solution, using dental instruments, during the mechanical removal of hard dental deposits. The manipulation is almost harmless to the patient, while the gum is completely restored within a few days.

Tissue samples were fixed in a 1% solution of OsO₄ in phosphate buffer (pH 7.3), dehydrated in a series of alcohols of increasing concentration and embedded in epon. From 5 blocks of gum tissue taken from each patient, semi-thin sections were obtained which were stained with toluidine blue at 40°C and used to study the gums' connective tissue layer.

ны, взятой от каждого пациента, получали полутонкие срезы, которые окрашивали толуидиновым синим при температуре 40 °С и использовали для исследования соединительнотканного слоя десен.

На ультрамикротоме LKB-8800 получали ультратонкие срезы, которые контрастировали насыщенными водными растворами уранил-ацетата и цитрата свинца, затем покрывали слоем углерода в вакуумном испарителе и изучали в электронном микроскопе JEM-100S (ASID) SEGZ.

Для целей морфометрии при аппаратном увеличении в 2 800 раз фотографировали эндотелиоциты десны (рисунок). Морфометрию параметров эндотелиоцитов десен проводили с помощью открытых и закрытых тестовых систем из квадратов при конечных увеличениях 14 000 и 44 800.

Вероятность достоверности различий, сравниваемых средних $M \pm m$ (M — средняя величина, m — ошибка репрезентативности) определяли, сопоставляя значения критерия достоверности со стандартными значениями критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

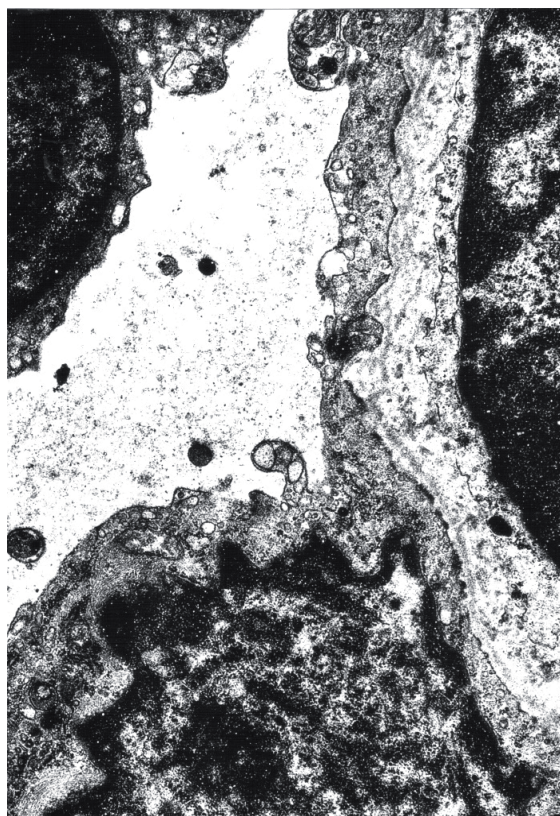
Ultrathin sections were obtained on LKB-8800 ultramicrotome, sections were contrasted with saturated aqueous solutions of uranyl acetate and lead citrate, then coated with a layer of carbon in vacuum evaporator and examined with JEM 100S (ASID) SEGZ electron microscope.

For the purposes of morphometry gum endothelial cells were photographed at 2800 x magnification (Fig.). Morphometry of gum endothelial cells' parameters was performed using open and closed square test systems at final magnifications of 14 000 x and 44 800 x.

The probability of significance of differences in compared average values $M \pm m$ (M — the average value, m — the representativeness error) were determined, comparing the parameters of the significance criterion with the standard parameters of the Student's t -criterion. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

When studying gum capillaries in patients with simple chronic marginal gingivitis after comp-



Просвет кровеносного капилляра десны больного хроническим маргинальным гингивитом после лечения, включавшего анод-гальванизацию. Увеличение 7500
The lumen of the gum blood capillary in patient with chronic marginal gingivitis after the treatment including anode-galvanization. Magnification 7500 x

Результаты морфометрии эндотелиальных клеток кровеносных капилляров десен ($M \pm m$)
Results of morphometry of endothelial cells of the blood capillaries of gums ($M \pm m$)

Исследованные структуры и морфометрические параметры Investigated structures and morphometric parameters	Группа 1 (лица со здоровым пародонтом) 1 group (individuals with intact periodontium)	Группа 2 (больные ХМГ до лечения) 2 group (patients with CMG before treatment)	Группа 3 (больные ХМГ после применения анод-гальванизации) 3 group (patients with CMG after anode-galvanization)
Клетки (A) / Cells (A)	36.5 ± 5.46	50.9 ± 3.7*	39.12 ± 2.6 [☆]
Ядра (A) / Nuclei (A)	16.5 ± 1.9	26.4 ± 2.07*	15.81 ± 2.1 [☆]
Ядра (Sv) / Nuclei (Sv)	0.22 ± 0.016	0.25 ± 0.007	0.16 ± 0.011 [☆]
Первичные лизосомы / Primary lysosomes:			
Vv	1.0 ± 0.17	1.5 ± 0.17*	2.1 ± 0.4 [☆]
Nv	0.56 ± 0.08	0.79 ± 0.1*	1.53 ± 0.09 [☆]
Рибосомы / Ribosomes (Nv):			
свободные / free	6.67 ± 0.8	4.76 ± 0.5*	20.07 ± 2.32 [☆]
прикрепленные / attached	52.44 ± 5.6	56.51 ± 3.6	30.4 ± 3.3 [☆]
Микрофибриллы (Vv) Microfibrils (Vv)	30.0 ± 2.1	13.0 ± 1.0*	35.4 ± 3.1 [☆]
ГЭР / GER:			
Sv	4.9 ± 0.4	4.6 ± 0.2	3.45 ± 0.21 [☆]
Vv	23.0 ± 2.3	35.0 ± 1.7*	27.0 ± 3.5 [☆]
Митохондрии / Mitochondria:			
Vv	8.0 ± 0.7	9.0 ± 0.6	7.7 ± 1.1
Nv	0.7 ± 0.05	0.73 ± 0.05	0.32 ± 0.06 [☆]
Цитоплазма (A) / Cytoplasm (A)	19.6 ± 1.2	24.5 ± 4.23	14.5 ± 1.24 [☆]
Ядерно-цитоплазматическое отношение / Nuclear-cytoplasmic ratio	0.84 ± 0.11	1.38 ± 0.12*	1.09 ± 0.17
Мембрана митохондрий / Membrane of mitochondria (Sv):			
наружная / outer	0.78 ± 0.04	0.88 ± 0.03*	0.44 ± 0.03 [☆]
внутренняя / inner	1.2 ± 0.09	1.5 ± 0.06*	0.8 ± 0.08 [☆]

Примечания: A — площадь на профиле среза, $\mu\text{м}^2$; Sv — поверхностная плотность, $\mu\text{м}^0/\mu\text{м}^2$; Vv — объемная плотность, %; Nv — численная плотность, $\mu\text{м}^0/\mu\text{м}^3$; ГЭР — гранулярный эндоплазматический ретикулум.

*Достоверное различие с величиной соответствующего параметра в 1-й группе.

[☆]Достоверное различие с величиной соответствующего параметра во 2-й группе.

Notes: A — area on section profile, μm^2 ; Sv — surface density, $\mu\text{m}^0/\mu\text{m}^2$; Vv — volume density, %; Nv — numerical density, $\mu\text{m}^0/\mu\text{m}^3$; GER — granular endoplasmatic reticulum.

*Significant difference with the value of the corresponding parameter in the 1st group.

[☆]Significant difference with the value of the corresponding parameter in the 2nd group.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании капилляров десен пациентов, больных простым хроническим маргинальным гингивитом после комплексной терапии, включавшей применение анод-гальванизации, обнаружили, что площадь сечения эндотелиоцитов у больных после лечения снижалась на 23 % по сравнению с таковой у больных до лечения и достоверно не отличалась от величины этого показателя в группе пациентов со здоровыми деснами (таблица). Также уменьшалась величина поверхностной плотности ядер эндотелиоцитов: этот показатель был на 40 % меньше, чем у пациентов до лечения, и на 36 % — чем у лиц со здоровыми деснами (см. таблицу). Пло-

rehensive therapy including anode-galvanization, we revealed that the cross-sectional area of endothelial cells in patients after treatment decreased by 23% compared to that in patients before treatment and did not significantly differ from this indicator in the group of patients with healthy gums (Table). The surface density of endotheliocytes' nuclei also decreased, this indicator was 40% less than in patients before treatment, and 36% less than in individuals with healthy gums (Table). The cytoplasm area of endothelial cells in patients after treatment decreased by 26% compared to individuals with healthy gums and by 41% in patients with chronic gingivitis before treatment (Table). The magnitude of the the endothelial cells' nuclear-cytoplasmic ra-

щадь цитоплазмы эндотелиоцитов у больных после лечения уменьшалась на 26 % по сравнению с тем же параметром у лиц со здоровыми деснами и на 41 % — у больных хроническим гингивитом до лечения (см. таблицу). Величина ядерно-цитоплазматического отношения в эндотелиоцитах больных после лечения достоверно не отличалась ни от аналогичного показателя у больных до лечения, ни от показателя эндотелиоцитов у лиц со здоровыми деснами, хотя при этом имелась тенденция к снижению этого показателя у больных после лечения (см. таблицу).

На электронограммах митохондрии эндотелиоцитов в группе пациентов после лечения выглядели увеличенными в размерах и имели меньшее количество крист, чем митохондрии в клетках лиц со здоровыми деснами и больных гингивитом до лечения. Объемная плотность митохондрий в эндотелиоцитах пациентов с хроническим гингивитом после лечения достоверно не отличалась от аналогичных показателей в группах лиц со здоровыми деснами и больных хроническим гингивитом до лечения (см. таблицу), а их численная плотность уменьшилась в 2 раза по сравнению с показателем у лиц со здоровыми деснами и в 2.3 раза по сравнению с пациентами с хронически воспаленными деснами до лечения (см. таблицу). Параллельно на 43 % произошло снижение величины поверхностной плотности наружной мембраны митохондрий по сравнению с группой лиц со здоровыми деснами и на 50 % — по сравнению с пациентами с хроническим гингивитом до лечения (см. таблицу). Аналогичными были изменения величины поверхностной плотности внутренней мембраны митохондрий. Этот показатель у больных после лечения был ниже, чем у лиц со здоровыми деснами, на 33 %, а по сравнению с больными ХМГ до лечения — на 53 % (см. таблицу). В эндотелиоцитах кровеносных капилляров пациентов после проведенного лечения численная плотность первичных лизосом возросла в 1.7 раза по сравнению с величиной этого параметра у лиц со здоровыми деснами и на 93 % по сравнению с клетками пациентов до лечения (см. таблицу). Объемная плотность первичных лизосом превышала аналогичный параметр у лиц со здоровыми деснами в 2 раза и на 40 % — по сравнению с больными ХМГ до лечения (см. таблицу). Численная плотность прикрепленных рибосом у пациентов после лечения уменьшилась на 40 % по сравнению с лицами со здоровыми деснами и на 45 % — по сравнению с больными ХМГ до лечения (см. таблицу).

tio in patients after treatment did not significantly differ either from the same parameter in patients before treatment or from the parameter of healthy gum endothelial cells, although there was a tendency to decrease in this indicator in patients after treatment (Table).

On the electron diffraction patterns the mitochondria of endothelial cells in the group of patients after treatment looked enlarged and had fewer cristae than mitochondria in cells of patients with healthy gums and patients with gingivitis before treatment. The volume density of mitochondria in the endothelial cells of patients with chronic gingivitis after treatment did not significantly differ from those in groups of individuals with healthy gums and patients with chronic gingivitis before treatment (Table), and their numerical density decreased by 2 times compared to individuals with healthy gums and by 2.3 times compared with chronically inflamed gums before treatment (Table). In parallel, there occurred a 43% decrease in the surface density of the outer membrane of mitochondria compared with the group of individuals with healthy gums, and a 50% decrease compared with chronic gingivitis patients before treatment (Table). The similar changes in the surface density of the inner mitochondrial membrane were observed. This parameter in patients after treatment was 33% less than in individuals with healthy gums and 53% lower than in CMG patients before treatment (Table). In the endotheliocytes of capillaries, the numerical density of primary lysosomes in patients after treatment increased 1.7 times compared to individuals with healthy gums and by 93% compared to patients before treatment (Table). The volume density of primary lysosomes exceeded the same parameter in individuals with healthy gums by 2 times and by 40% compared to CMG patients before treatment (Table). The numerical density of attached ribosomes in patients after treatment decreased by 40% compared to individuals with healthy gums and by 45% compared with CMG patients before treatment (Table).

The volume density of the granular endoplasmic reticulum (GER) of endothelial cells in patients after treatment decreased by 22% compared with patients before treatment and reached the maximum value of the group with healthy gums (Table). The surface density of GER decreased by 24% compared with the value of this parameter in patients before treatment and by 29% in patients with healthy periodontium (Table). The numerical

Объемная плотность гранулярного эндоплазматического ретикулума (ГЭР) эндотелиоцитов у больных после лечения снижалась на 22 % по сравнению с больными до лечения и достигла максимума в группе лиц со здоровым пародонтом (см. таблицу). Поверхностная плотность ГЭР уменьшалась на 24 % по сравнению с величиной этого параметра у больных до лечения и на 29 % — по сравнению с лицами со здоровыми деснами (см. таблицу). Численная плотность свободных рибосом у пациентов после лечения превышала этот показатель у лиц со здоровыми деснами в 3 раза, а по сравнению с больными ХМГ до лечения — в 4 раза (см. таблицу). Рост численной плотности свободных рибосом в эндотелиоцитах сопровождался увеличением в 2.5 раза по сравнению с группой больных до лечения объемной плотности микрофибрилл в цитоплазме клеток, что превысило соответствующую величину в группе лиц со здоровым пародонтом (см. таблицу).

Базальная мембрана эндотелия капилляров десен больных хроническим маргинальным гингивитом после лечения, так же как и у больных до лечения, оставалась истонченной и разрыхленной (см. рисунок).

Согласно [2] в тканях под воздействием постоянного электрического тока наблюдается ряд изменений, приводящих к созданию новых условий для протекания различных биохимических реакций. Под электродами в тканях происходит перемещение ионов Na^+ , K^+ , приводящее к изменению кислотно-основного состояния. Указанные физико-химические изменения в тканях лежат в основе различных физиологических реакций, контролируемых путем нейрогуморальной регуляции. Кроме того, в тканях увеличиваются объем и скорость кровотока.

В [3] отмечается, что явления интерполяции, возникающие при прохождении постоянного электрического тока через ткани, влияют на дисперсность коллоидов протоплазмы, проницаемость клеточных мембран, что приводит к снижению гидратации клеток. В связи с этим можно предположить, что процесс дегидратации клеток частично обуславливает наблюдаемое у пациентов после лечения уменьшение площади эндотелиоцитов на профиле среза (см. таблицу).

Данные о снижении численной плотности митохондрий и поверхностной плотности наружной мембраны митохондрий при оставшейся практически неизменной их объемной плотности свидетельствуют об уменьшении количества митохондрий в цитоплазме эндотелиоцитов и увеличении их объема. Уменьшение ве-

density of free ribosomes in patients after treatment 3 times exceeded this parameter in individuals with healthy gums and 4 times exceeded that of CMG patients before treatment (Table). The increase in the numerical density of free ribosomes in endothelial cells was accompanied by a 2.5-fold increase in the volume density of microfibrils in cell cytoplasm compared to patients before treatment, which exceeded the corresponding value in the group with intact periodontium (Table).

The basal membrane of the gingival capillaries endothelium in patients with chronic marginal gingivitis after treatment, as well as in patients before treatment, remained thinned and loose (Fig.).

According to [2], a number of specific changes are observed in tissues under the influence of direct electric current, resulting in new conditions for various biochemical reactions. Under the electrodes in tissues, Na^+ , K^+ ions move thus leading to a change in the acid-base state. The above mentioned physical and chemical changes in tissues underlie various physiological reactions controlled by neurohumoral regulation. Moreover, the volume and speed of blood flow in tissues increase.

It is noted that the interpolation phenomena, that occur when direct electric current passes through tissues, affect the dispersion of protoplasmic colloids and the permeability of cell membranes, which leads to a decrease in cell hydration. In this regard, it can be assumed that the process of cell dehydration partially determines the reduction in the volume of endothelial cells on the section profile observed in patients after treatment [3] (Table).

Data on the decrease in mitochondrial density and the surface density of the outer membrane of mitochondria with their volume density remaining practically unchanged, indicate a decline in the number of mitochondria in the cytoplasm of endothelial cells and an increase in their volume. A decrease in the surface density of the inner membrane of mitochondria, both in comparison with the level of healthy persons and that of patients before treatment, indicates that, despite an increase in the volume of mitochondria, the number of cristae in them was reduced. Such structural changes indicate a decrease in ATP synthesis as there is a direct relationship between the number of synthesized ATP molecules and the surface of the inner mitochondrial membrane [4]. Consequently, the increase in the volume of mitochondria was obviously due to their swelling.

личины поверхностной плотности внутренней мембраны митохондрий по сравнению с уровнем здоровых лиц и больных до лечения свидетельствует о том, что, несмотря на увеличение объема митохондрий, количество крист в них было снижено. Такие структурные изменения указывают на уменьшение синтеза АТФ, так как существует прямая зависимость между числом синтезирующихся молекул АТФ и поверхностью внутренней мембраны митохондрий [4]. Следовательно, увеличение объема митохондрий, очевидно, было обусловлено их набуханием.

Известно, что повышение функциональной активности митохондрий может реализоваться путем их деления, а в период снижения функциональной активности митохондрий происходит их слияние и набухание [5]. Учитывая все это, можно предположить, что наблюдаемое набухание митохондрий в эндотелиоцитах кровеносных капилляров десен больных гингивитом после воздействия постоянного электрического тока является структурным признаком снижения их функциональной активности.

Также известно, что первичные лизосомы в эндотелии выявляются не всегда и отличаются выраженной гетерогенностью [6]. В то же время в клетках, находящихся в состоянии функционального покоя, количество первичных лизосом увеличено [7]. Следовательно, обнаруженный рост численной и объемной плотностей первичных лизосом в эндотелиоцитах пациентов после лечения (см. таблицу), вероятно, в первую очередь обусловлен снижением эндоцитарной и метаболической активности клеток.

Увеличение численной плотности свободных рибосом (см. таблицу), возможно, обеспечивает усиление синтеза клеточных органелл [8]. В пользу этого свидетельствует обнаруженное у пациентов после лечения увеличение численной плотности микрофибрилл в цитоплазме эндотелиоцитов (см. таблицу). В то же время известно, что полиморфизм эндотелиоцитов отчасти обусловлен наличием в цитоплазме микрофибрилл, способных к сокращению [9]. Следовательно, можно предположить, что в основе наблюдаемого уменьшения объема эндотелиоцитов больных гингивитом после лечения лежит не только возможная дегидратация клеток под действием постоянного электрического тока [3], но, вероятно, и сокращение эндотелиальных клеток за счет снижения большего числа микрофибрилл, содержащихся в их цитоплазме.

Наблюдаемое уменьшение величин численной плотности прикрепленных рибосом, объ-

It is known that increased activity of mitochondria can be realized by their division, and during a decline in the activity of mitochondria, they merge and swell [5]. Given all this, we can assume that the observed swelling of mitochondria in the endotheliocytes of gum blood capillaries in patients with gingivitis after exposure to a direct electric current is a structural sign of a decrease in their functional activity.

It is also known that primary lysosomes in the endothelium are not always detected and are characterized by pronounced heterogeneity [6]. At the same time, the number of primary lysosomes in cells in a state of functional rest is increased [7]. Therefore, the detected increase in the numerical and volume densities of primary lysosomes in the endothelial cells of patients after treatment (Table) is probably primarily due to a reduced endocytic and metabolic activity of cells.

The increase in the numerical density of free ribosomes (Table) is likely to enhance synthesis of cell organelles [8]. This is also evidenced by the increase in the numerical density of microfibrils in the cytoplasm of endothelial cells found in patients after treatment (Table). At the same time, endothelial cell polymorphism is partly due to the presence of microfibrils in the cytoplasm capable of contracting [9]. Therefore, it can be assumed that the observed decrease in the volume of endothelial cells in patients with gingivitis after treatment is based not only on the possible dehydration of cells under the influence of direct electric current [3], but, probably, on the reduction of endothelial cells due to the decrease in the greater number of microfibrils contained in their cytoplasm.

The observed decrease in the values of numerical density of attached ribosomes, volume and surface densities of GER in the group of patients after treatment (Table), considering the fact that synthesis of substances for export is carried out on GER ribosomes [8], allows us to make an assumption that these changes indicate inhibition of exocrine activity of endotheliocytes in patients with gingivitis after exposure of gum tissues to direct electric current.

Taking into consideration the data according to which endothelial cells can secrete a vasoconstrictor factor [10], as well as the fact that during inflammation under the influence of cytokines, endothelial cells increase the expression of adhesive molecules and the secretion of chemokines, through which neutrophils and monocytes migrate via the vascular wall [11, 12], we can assume that the suppression of the exocrine activity of endothelial cells can lead

емной и поверхностной плотностей ГЭР в группе больных после лечения (см. таблицу), с учетом того, что синтез веществ на «экспорт» осуществляется на рибосомах ГЭР [8], позволяет сделать предположение, что эти изменения указывают на угнетение внешнесекреторной деятельности эндотелиальных клеток больных гингивитом после воздействия на ткани десны постоянного электрического тока.

Принимая во внимание данные, согласно которым эндотелиальные клетки способны секретировать фактор, суживающий сосуды [10], а также то, что в процессе воспаления под воздействием цитокинов эндотелиоциты увеличивают экспрессию адгезивных молекул и секрецию хемокинов, посредством которых реализуются процессы миграции нейтрофилов и моноцитов через сосудистую стенку [11, 12], можно предположить, что угнетение внешнесекреторной активности эндотелиоцитов может обуславливать восстановление просвета кровеносных капилляров десен и способствовать уменьшению миграции нейтрофилов и моноцитов через сосудистую стенку. В пользу этого предположения также свидетельствует наблюдаемое у больных группы 3 в эндотелиоцитах восстановление до уровня нормы объемной плотности микрофибрилл (см. таблицу), которые принимают активное участие в процессе миграции нейтрофилов и моноцитов через сосудистую стенку [13]. Однако учитывая, что эндотелиоциты секретируют остеопротегерин — фактор, блокирующий действие цитокинов, активизирующих активность остеокластов [14], а количество остеопротегерина, при активно текущем воспалении в пародонте, уменьшается [15, 16], можно предположить, что снижение внешнесекреторной активности эндотелиоцитов десен больных группы 3 может оказать негативное влияние на процесс восстановления количества остеопротегерина в тканях пародонта и, как следствие, — на активность остеокластов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Николаев А.И., Цепов Л.М. Практическая терапевтическая стоматология. СПб., 2001. 390 с.
2. Ефанов О.И., Дзанагова Т.Ф. Физиотерапия стоматологических заболеваний. М.: Медицина, 1980. 296 с.
3. Комарова Л.А., Терентьева Л.А., Егорова Г.И. Сочетанные методы физиотерапии. Рига: Зинатне, 1986. 175 с.
4. Йост Х. Физиология клетки. М.: Мир, 1975. 864 с.

to the restoration of gingival capillaries lumen, and reduce the migration of neutrophils and monocytes through the vascular wall. This assumption is also supported by the restoration of volume density of microfibrils to the normal level in the endothelial cells seen in patients from the group 3 (Table) since microfibrils are actively involved in the migration of neutrophils and monocytes through the vascular wall [13]. However, taking into account that endothelial cells secrete osteoprotegerin, a factor that blocks cytokines stimulating osteoclast activity [14], and the quantity of osteoprotegerin decreases in the inflamed gums [15, 16], it can be assumed that a decrease in the exocrine activity of gingival endothelial cells in patients of the group 3 may have a negative effect on the recovery of osteoprotegerin quantity in periodontal tissues and, as a result, on the activity of osteoclasts.

CONCLUSION

It can be assumed that despite the clinically determined gum well-being after treatment, the revealed morphological signs of reduced metabolic and “export” secretory activity of blood capillary endotheliocytes, indicate the ambiguous influence of a direct electric current, as a result of which the structure of cells has not been completely restored, and the risk of developing hemodynamic disorders in the future remained.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно предположить, что, несмотря на клинически определяемое благополучие десен после проведенного лечения, выявленные морфологические признаки снижения метаболической и «экспортной» секреторной активности эндотелиоцитов кровеносных капилляров свидетельствуют о неоднозначности воздействия постоянного электрического тока, в результате которого не произошло полного восстановления структурной организации клеток, что сохраняет риск развития нарушений гемодинамики в дальнейшем.

REFERENCES

1. Nikolaev A.I., Tsepov L.M. (2001). *Practical Therapeutic Dentistry*. St. Petersburg, 390 p. In Russ.
2. Efanov O.I., Dzanagova T.F. (1980). *Physiotherapy of Dental Diseases*. Moscow: Medicine, 296 p. In Russ.
3. Komarova L.A., Terentyeva L.A., Egorova G.I. (1986). *Combined Methods of Physiotherapy*. Riga: Zinatne, 175 p. In Russ.
4. Jost H. (1975). *Cell Physiology*. Moscow: Mir, 864 p. In Russ.

5. Шкурूपий В.А., Гизатулин З.Я., Сорокин А.С. Влияние острого стресса на структурно-функциональные показатели печени и коры надпочечников мышей // Цитология и генетика. 1980. Т. 14, № 3. С. 3–10.
6. Караганов Я.Л., Алимов Г.А., Миронов А.А. Общая морфология сосудистого эндотелия // Сосудистый эндотелий. Киев: Здоровья, 1986. С. 78–121.
7. Покровский А.А., Тутельян В.А. Лизосомы. М.: Наука, 1976. 378 с.
8. Ченцов Ю.С. Общая цитология. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1995. 384 с.
9. Фултон А. Цитоскелет. Архитектура и хореография клетки. М.: Мир, 1987. 120 с.
10. Miller V.M., Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent responses in isolated blood vessels of lower vertebrates // *Blood Vessels*. 1986. Vol. 23 (5). P. 225–235.
11. Grevers G., Sturm C. Significance of vascular endothelium for specific functional behavior of nasal mucosa // *Laryngo-Rhino-Otologie*. 1997. Vol. 76 (7). P. 398–404.
12. Жданова О.Ю. Изменение адгезивных свойств эндотелия сосудистых стенок у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в динамике лечения: дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 168 с.
13. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление: Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: Бинном, 2008. 239 с.
14. Crotti T., Smith M.D., Hirsch R. Receptor activator NF κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) expression in periodontitis // *J. Periodontal Res.* 2003. Vol. 38 (4). P. 380–387.
15. Ганковская Л.В., Хелминская Н.М., Молчанова Е.А., Свитич О.А. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016. № 2. С. 100–107.
16. Kobayashi-Sakamoto M., Tamai R., Kiyoura Y. Beyond bone remodeling — emerging functions of osteoprotegerin in host defense and microbial infection // *OAT*. 2015. doi: 10.15761/IMM.1000173.
5. Shkurupiy V.A., Gizatulin Z.Ya., Sorokin A.S. (1980). The influence of acute stress on the structural and functional parameters of the liver and cortex of the adrenal glands of mice. *Cytology and Genetics*, 14 (3), 3–10. In Russ.
6. Karaganov Ya.L., Alimov G.A., Mironov A.A. (1986). General morphology of the vascular endothelium. In *The Vascular Endothelium* (pp. 78–121). Kiev: Zdorovie, 1986. In Russ.
7. Pokrovsky A.A., Tutelyan V.A. (1976). *Lysosomes*. Moscow: Nauka, 378 p. In Russ.
8. Chentsov Yu.S. (1995). *General Cytology*. Moscow: Publishing House Moscow University, 384 p. In Russ.
9. Fulton A. (1987). *Cytoskeleton. Architecture and Choreography of a Cell*. Moscow: Mir, 120 p. In Russ.
10. Miller V.M., Vanhoutte P.M. (1986). Endothelium-dependent responses in isolated blood vessels of lower vertebrates. *Blood Vessels*, 23 (5), 225–235.
11. Grevers G., Sturm C. (1997). Significance of vascular endothelium for specific functions behavior of nasal mucosa. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 76 (7), 398–404.
12. Zhdanova O.Yu. (2017). *Change in the adhesive properties of the endothelium of the vascular walls in patients with inflammatory periodontal diseases in the dynamics of treatment*. Cand. Sci. (Med.) Thesis. Moscow, 168 p. In Russ.
13. Belotskiy S.M., Avtalion R.R. (2008). *Inflammation. Cell Mobilization and Clinical Effects*. Moscow: Binom, 239 p. In Russ.
14. Crotti T., Smith M.D., Hirsch R. et al. (2003). Receptor activator NF κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OSP) expression in periodontitis. *J. Periodontal Research*, 38 (4), 380–387.
15. Gankovskaya L.V., Khelminskaya N.M., Molchanova E.A., Svitich O.A. (2016). Role of innate immunity factors in periodontitis pathogenesis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2, 100–107.
16. Kobayashi-Sakamoto M., Tamai R., Kiyoura Y. (2015). Beyond bone remodeling — emerging functions of osteoprotegerin in host defense and microbial infection. *OAT*. doi: 10.15761/IMM.1000173.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Самойлов Константин Олегович — д-р мед. наук, профессор кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Самойлов К.О. Влияние постоянного электрического тока на структурную организацию эндотелиоцитов кровеносных капилляров десен больных хроническим маргинальным гингивитом // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 2. С. 50–58.

ABOUT THE AUTHOR

Samoilov Konstantin Olegovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Samoilov K.O. (2020). Effect of direct electric current on the structural organization of endotheliocytes of gingival blood capillaries in patients with chronic marginal gingivitis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 50–58.

Травматические эффекты психотического состояния

Жданок Д.Н.¹, Овчинников А.А.¹, Гревцова В.В.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская клиническая психиатрическая больница № 3»

Traumatic effects of psychotic state

Zhdanok D.N.¹, Ovchinnikov A.A.¹, Grevtsova V.V.²

¹Novosibirsk State Medical University

²Novosibirsk Psychiatric Hospital No. 3

АННОТАЦИЯ

Психотическое состояние обладает высоким травматогенным потенциалом для личности пациента. С целью оценки травматогенных эффектов психоза было обследовано 29 пациентов, перенесших психозы эндогенного и экзогенного происхождения; использовались клинико-психопатологический и клинико-психологический инструментарий. Выявлены высокие риски формирования психоз-ассоциированного посттравматического стрессового расстройства в первые пять лет заболевания, а также большое значение семантического фактора и диссоциативных механизмов в развитии травматических эффектов.

Ключевые слова: психоз, посттравматическое стрессовое расстройство, семантика, диссоциация.

ABSTRACT

Psychotic state has a high traumatic potential for patient's personality. In order to assess the traumatic effects of psychosis, 29 patients who suffered endogenous and exogenous psychoses were examined; clinical psychopathological and clinical psychological instruments were used. High risks of the formation of psychosis-associated post-traumatic stress disorder in the first five years of the disease, as well as the great importance of semantic factor and dissociation mechanisms in the development of the traumatic effects were revealed.

Keywords: psychosis, post-traumatic stress disorder, semantics, dissociation.

ВВЕДЕНИЕ

В классических представлениях о посттравматическом стрессовом расстройстве генезис стресса рассматривается преимущественно как формально внешнее по отношению к личности событие или серия событий, что связано с линейными и психологически понятными причинно-следственными взаимоотношениями между психической травмой и реакцией на нее [1]. Между тем симптомы психоза, развивающегося аутохтонно (эндогенно), также могут рассматриваться в качестве значимого для личности стрессового события либо серии событий, но

INTRODUCTION

In the classical concepts of post-traumatic stress disorder, the stress genesis is considered mainly as a formally external event or a series of events in relation to a personality, connected to lineal and psychologically understandable cause-effect relationships between psychic trauma and a reaction to it [1]. In the meantime, symptoms of a psychosis, characterized by autochthonous (endogenous) development, can also be considered as a personally significant stress event or a series of events, but with less obvious causal chain "psychic trauma — reaction to trauma" [2]. This particular

Поступила 28.01.2020
Принята 21.02.2020

*Автор, ответственный за переписку
Жданок Дмитрий Николаевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: 79039373688@ya.ru

Received 28.01.2020
Accepted 21.02.2020

*Corresponding author
Zhdanok Dmitry Nikolayevich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: 79039373688@ya.ru

с менее очевидной каузальной цепочкой «психическая травма — реакция на травму» [2]. Данная ситуация является эндопсихической травмой, противопоставляемой травме экзопсихической (классической). Сложности в выявлении и описании эндопсихического травматического события и его последствий связаны с различными факторами — скрывающий фасад продуктивной и негативной психопатологической симптоматики, деформация личностной структуры процессуальным заболеванием, влияние фармакотерапии, что в совокупности приводит к атипичии проявлений посттравмы [3].

Наиболее близкой и, вероятно, вбирающей в себя психоз-ассоциированное посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) представляется диагностическая категория постшизофренической депрессии, развивающейся по реактивно-личностным механизмам, традиционно рассматриваемая в структуре вторичной негативной симптоматики [4]. Говоря о реактивной депрессии, чаще всего подразумевают реакцию утраты [5]. Традиционная клиническая психиатрия предлагает достаточно поверхностное, механическое описание данных нарушений, нередко занимаясь поиском «конституциональных основ», «почвы» [6]. Также характерно исключение пациентов с шизофренией из исследований реактивных депрессий, что, на наш взгляд, достаточно искусственно противопоставляет «эндогенное» и «психогенное», «большую» и «малую» психиатрию [7]. Более целостное понимание процесса утраты обнаруживается в рамках психодинамического подхода, начиная с классической работы S. Freud «Печаль и меланхолия», в которой подчеркивается именно обеднение своего «Я» в связи с утратой значимого объекта, который, в силу значимости, был интроецирован и стал уже важной частью психической реальности меланхолика [8]. Таким образом, речь идет преимущественно о внутреннем, эндопсихическом событии, несмотря на формально объективную утрату. В этом ракурсе, возвращаясь к эффектам психотического состояния, последнее также является утратой, а именно утратой целостности личности, распадом и расщеплением (тем самым «схизисом»), что не может не иметь значительного травматогенного потенциала. Продолжая данную аналогию, соответствующая динамика скорби применима и к некоторым вариантам постпсихотического периода — фазам отрицания, конфронтации и аккомодации (адаптация в новом мире, формирование новых отношений) [5], с новым постпсихотическим либо ин-

situation is an endopsychic trauma, which is opposed to exopsychic (classic) one. Difficulties in detecting and describing endopsychic traumatic event and its consequences are associated with various factors — the concealing facade of productive and negative psychopathological symptomatology, deformation of personality structure by processual disease, pharmacotherapy effects, that collectively result in atypia of post-traumatic stress disorder manifestations [3].

The closest and probably incorporating psychosis associated post-traumatic stress disorder (PTSD) is the diagnostic category of post-schizophrenic depression, which develops by personal reaction mechanisms and traditionally is viewed as one of secondary negative symptoms [4]. Speaking of reactive depression we often mean a reaction of loss [5]. Conventional clinical psychiatry provides a rather superficial mechanic description of these disorders and is frequently focusing on searching for “constitutional foundations”, “soil” [6]. Furthermore conventional clinical psychiatry tends to exclude patients with schizophrenia from studies on reactive depression, which in our opinion quite artificially opposes endogenous and psychogenous disturbance, major and minor psychiatry [7]. More holistic comprehension of loss can be found in the context of psychodynamic approach, originating from the classic work Trauer und Melancholie (Mourning and Melancholia) by S. Freud, which emphasizes patient’s ego impoverishment because of a loss of personally significant object, the which in virtue of its importance to patient, has been integrated into melancholic’s psychic reality and already became its essential part [8]. Thus, we are talking mainly about an internal endopsychic event, despite the formally objective loss. In this perspective, turning back to the effects of the psychotic state, the latter is also a loss, namely a personality integrity loss, disintegration and dissociation (just the schisis), which cannot but have a significant traumatogenic potential. In keeping this analogy, the corresponding dynamics of grief is also applicable to some variants of the post-psychotic period — the phases of denial, confrontation and accommodation (adaptation in a new world, formation of new relationships) [5] with new postpsychotic or intrapsychotic (in case of retention of psychoproduktive symptomatology) world.

Separately we should also note another fundamental loss in the psychotic state — the loss of generally accepted language patterns and seman-

трапсихотическим (в случае ретенции психопродуктивной симптоматики) миром.

Отдельно стоит отметить еще одну фундаментальную утрату при развитии психотического состояния — утрату общепринятых языковых структур, семантики [9]. Язык, речь приобретают особое значение для психотического пациента в силу разрушения символического (социального) порядка [10]. Психотик «одержим языком», «порабощен дискурсом» — им управляют, его преследуют «голоса» и бредовые конструкции. Следовательно, травма психоза является также и травмой смысла, в связи с чем традиционные инструменты для выявления ПТСР не позволяют в полной мере выявить и описать травматические эффекты психотического состояния, ведь травмировать в этом случае будет особая семантика, отличная от общепринятой травматогенной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление и описание психоз-ассоциированного посттравматического симптомокомплекса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 29 пациентов с психозами двух основных групп — эндогенного (шизофренические психозы — диагнозы по МКБ-10 F 20.0, F 20.1; 14 пациентов) и экзогенного (металлогические, интоксикационные психозы — диагнозы по МКБ-10 F 10.4, F 12.5, F 15.5; 15 пациентов) происхождения, разделенных, в свою очередь, на две подгруппы в зависимости от стажа заболевания — менее пяти лет (10 пациентов) и более пяти лет (19 пациентов). Возраст пациентов — от 23 до 52 лет (средний возраст — 43.3 года), из них 13 мужчин и 16 женщин. Все пациенты были обследованы на выходе из психотического состояния, на этапе формирования симптоматической (неполной) либо синдромальной (полной) ремиссии. Психопатологический профиль перенесенного психоза включал в себя главным образом параноидный синдром (чувственный, образный характер бреда), в отдельных случаях паранойяльный (преобладание интерпретативных механизмов бредаобразования в трех случаях). Обследованные пациенты получали стандартную терапию (антипсихотические препараты, корректоры нейролепсии, дезинтоксиканты).

Критериями исключения являлись: острое психотическое состояние, затрудняющее продуктивный контакт; органическое заболевание головного мозга со значительным когнитивным снижением; выраженные нейролептические побочные эффекты. Все пациенты подписыва-

лись [9]. Language and speech acquire special significance for a psychotic patient due to symbolic (social) order disintegration [10]. Psychotic patient is “obsessed with language”, “enslaved with discourse” — the patient is controlled and haunted by “voices” and delusional ideas. Psychotic state is consequently also a sense trauma. In this connection, using conventional PTSD screening instruments does not enable to reveal and describe traumatic effects of psychotic state fully because patient is traumatized with special semantics, different from usual traumatogenic semantics.

AIM OF THE RESEARCH

Identification and description of psychosis-associated post-traumatic symptom complex.

MATERIALS AND METHODS

We examined 29 patients, suffering with psychoses of 2 major groups — endogenous (schizophrenic psychosis — ICD-10 diagnosis codes F 20.0 and F 20.1; 14 patients) and exogenous (alcoholic, intoxication psychoses — ICD-10 diagnosis codes F 10.4, F 12.5 and F 15.5; 15 patients), which in turn were divided into two subgroups depending on psychosis history — less than five years (10 patients) and more than five years (19 patients). The age of patients — from 23 to 52 years (the average age 43.3 years), including 13 male and 16 female. All involved patients were examined at the exit from the psychotic state, at the stage of formation of symptomatic (partial) or syndromal (full) remission. Psychopathological profile of the past psychosis primarily included paranoid syndrome (sensitive, picturesque delusion), in some cases, paranoid syndrome (predominance of interpretative delusion formation mechanisms in three cases). The examined patients received standard therapy (antipsychotic drugs, neurolepsy correctors, and detoxicants).

The exclusion criteria were: an acute psychotic state preventing productive contact; organic brain disease with significant cognitive decline; pronounced side effects of neuroleptics. All patients signed informed voluntary consent to participate in the research; they were informed about the research aim in an easily accessible form (studying effects of stress on human mental state). The research design complies with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

Research methodology included clinical-psychopathological, autobiographical, experimental-psychological and psychometric methods.

ли информированное добровольное согласие на участие в исследовании, в доступной форме объяснялась его цель (изучение влияния стресса на психику человека). Дизайн исследования соответствует этическим принципам Хельсинской декларации.

Методология исследования включала в себя клинико-психопатологический, автобиографический, экспериментально-психологический и психометрический методы.

Клинико-психопатологический метод заключался в сборе анамнестических сведений, психопатологической оценке перенесенного психоза и текущего психического статуса в соответствии с традиционными клиническими принципами, при этом определялся преобладающий механизм бредообразования [11].

Автобиографический метод использовался в виде задания — в произвольной форме пациенту предлагалось написать свою автобиографию, отобразив наиболее значимые, с его точки зрения, события жизни. При этом не обозначалась конечная цель данного задания для минимизации какой-либо предубежденности и смысловых акцентов. После этого тексты автобиографий оценивались по наличию или отсутствию описаний переживаний во время психотического состояния (обозначенные как травматические и атравматические автобиографии соответственно), при их наличии составлялся индивидуальный травматический «словарь» — произвольный ряд из десяти слов, отражающих переживание психоза («семантическое картирование» индивидуальной психотической травмы). Кроме того, из каждой автобиографии выбирался произвольный ряд относительно нейтральных слов, не связанных непосредственно с психотическим состоянием данного пациента.

Экспериментально-психологический метод применялся во время второй встречи с пациентом, в течение недели после выполнения задания по написанию автобиографии. В произвольном порядке пациенту демонстрировались слова из четырех серий по десять слов каждая: ряд нейтральных слов, ряд слов с общепринято-травматическим смыслом, ряд слов индивидуального травматического «словаря» и индивидуальный ряд нейтральных слов. Испытуемому предлагалось озвучивать свои ассоциации к словам, при этом отмечалось время между предъявляемым словом-стимулом и началом ответного ассоциативного потока (латентный период), а также количество ассоциаций к каждому слову-стимулу. Указанный метод является модифика-

Clinical-psychopathological method lied in collecting anamnestic information, psychopathological assessment of earlier psychosis episodes and current mental state in accordance with conventional clinical principles, while the prevailing mechanism of delusional formation was defined [11].

Autobiographical method was used in the form of a task: patients were asked to write their autobiography in arbitrary form, portraying the most significant from their point of view life events. Meanwhile, the final goal of the task was not noted to minimize any preset and semantic accents. After that, the texts of autobiographies were assessed for the presence or absence of descriptions of psychotic state experiences (marked as traumatic and atraumatic respectively). If there were any, the individual traumatic “dictionary” was compiled — an arbitrary series of ten words reflecting psychosis experience (“semantic mapping” of individual psychotic trauma). Besides, a random set of relatively neutral words was picked out from every autobiography; the words weren’t related to psychotic state directly.

Experimental-psychological method was applied at the second meeting with patients, during the week after writing autobiography. In arbitrary order the patient was shown the words from four series of ten words each: a set of neutral words, a usual traumatogenic semantics set, an individual traumatic “dictionary” and an individual set of neutral words. Examinees were asked to announce their associations for word sets, while the amount of time between presenting word stimulus and the beginning of the response associative flow (latent period) was recorded, as well as the number of associations for every word stimulus. The abovementioned method is a modification of emotional words memorization and free association methods [12].

The psychometric method included a scale for assessing the impact of traumatic event with avoidance, intrusion, and excitability subscales (Impact of Events Scale-Revised — IES-R) [1] and the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

To our point of view, the selected tools allow to estimate traumatic effects of psychotic state in accordance with conventional posttraumatic effects assessment criteria and individual characteristics of the past psychotic episode. While analyzing data, the existence or absence of correlation between listed below factors was taken into account. Firstly, an IES-R result (total score) was evaluated. Secondly, while analyzing based on individual “trauma dic-

цией методик запоминания эмоциональных слов и метода свободных ассоциаций [12].

Психометрический метод включал в себя шкалу оценки влияния травматического события с подшкалами избегания, вторжения и возбудимости (Impact of Event Scale-Revised — IES-R) [1] и краткую оценочную психиатрическую шкалу (Brief Psychiatric Rating Scale — BPRS).

Выбранный инструментальный позволяет, на наш взгляд, оценить травматические эффекты психотического состояния с позиций традиционных критериев посттравмы и с учетом индивидуальных особенностей перенесенного психоза. Оценивалось наличие либо отсутствие взаимосвязей между показателями шкалы оценки влияния травматического события (суммарный балл), количеством ассоциаций и латентным периодом в ассоциативном эксперименте на основе индивидуального «словаря травмы»; между семантическими рядами нейтрального, общепринятого травматического и индивидуального травматического содержания (для ответа на вопрос о том, насколько травматогенным является само содержание и семантика психоза); между структурой психотического состояния (ведущим механизмом бредаобразования) и показателями шкалы оценки влияния травматического события (суммарный балл и подшкалы) (для ответа на вопрос о том, как связан характер психоза с вероятностью развития ПТСР).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При стаже заболевания менее пяти лет в группе непрерывного течения шизофрении выявлялось укорочение латентного периода в ассоциативном эксперименте (индивидуально-травматическая серия, среднее время ответа 1.7 с по сравнению с 3 с в других сериях), что соответствовало высоким показателям шкалы оценки влияния травматического события (средний суммарный балл 85.7), с преобладанием подшкалы избегания (средний балл 36). Это говорит о совпадении результатов традиционной методики оценки ПТСР (шкала оценки влияния травматического события) и индивидуального ассоциативного «картирования» травматического контента. В данной группе обследованных доля атрауматических автобиографий составила 25 %, главным образом это мужчины, что, возможно, связано с большей частотой негативной симптоматики среди них, что отражалось и в высоких показателях соответствующих разделов шкалы BPRS (недостаток эмоционального контакта с собеседником, апатия).

“ictionary” association experiment results, the correlation between the number of announced associations and the latent period duration was evaluated. Thirdly, to find the answer to the question of how traumatogenic are the content and the semantics of psychosis, the correlation between neutral, usual traumatogenic semantics, individual traumatic sets was studied. Fourthly, to find the answer to the question of how psychosis type and the possibility of developing PTSD are connected, the correlation between psychotic state structure (major delusional formation mechanism) and an IES-R result (total score and subscales) was searched.

RESULTS AND DISCUSSION

In patients who had less than five years of continuous psychosis history revealed a shortening of latent period in the association experiment (individual traumatic set, the average response time 1.7 s in comparison with 3 s in other sets). The short latent period correlated with high rates of IES-R (the average total score 85.7), with the predominance of the avoidance subscale high rates (average score 36). The abovementioned facts prove that conventional PTSD screening method (IES-R) and individual association “mapping” of trauma content perform the same results. In this group of patients the share of atraumatic autobiographies was 25%, there were mainly male patients, what is probably connected to the frequency of negative symptoms among them, which was also reflected in the high rates of BPRS’ corresponding sections (failing emotional contact with the interviewer, apathy).

Patients who had episodic course of schizophrenia demonstrated results similar to those of group with less than five years of unremitting course. The results are also close to conventional post-trauma clinical picture.

Patients who had more than five years of continuous schizophrenia history in the association experiment showed a long latent period (individual traumatic set, the average response time 3.5 s). The long latent period correlated with high rates of IES-R (the average total score 72.2), with uniform presentation of all subscales’ indices. In this group the rate of atraumatic autobiographies was rather high (62%) with low rates of IES-R, which can be explained by an increase in the severity of processual negative symptoms.

As for the patients who had exogenous psychotic states, after the first psychotic episode, the

У пациентов с эпизодическим течением шизофрении результаты схожи с таковыми в группе непрерывного течения со стажем заболевания менее пяти лет и также близки к картине классической посттравмы.

У пациентов с непрерывнотекущей шизофренией и стажем заболевания более пяти лет удлинение латентного периода в ассоциативном эксперименте (индивидуально-травматическая серия, среднее время ответа 3.5 с) совпадало с высокими показателями шкалы оценки влияния травматического события (средний суммарный балл 72.2), с равномерной представленностью показателей трех подшкал. В этой же группе пациентов достаточно распространены атрауматические автобиографии (62 %) при низких показателях шкалы оценки влияния травматического события, что можно объяснить нарастанием выраженности процессуальной негативной симптоматики.

Что касается пациентов, перенесших экзогенные психотические состояния, после первого в жизни психоза регистрировались высокие показатели шкалы оценки влияния травматического события (средний суммарный балл 74.1), с преобладанием подшкалы избегания (средний балл 32), при этом у 55 % пациентов получены атрауматические автобиографии, что, возможно, вызвано работой психологических механизмов отрицания и вытеснения. Интересно отметить, что у пациентов с удлинением латентного периода в ассоциативном эксперименте наблюдались низкие показатели шкалы оценки влияния травматического события. На наш взгляд, это свидетельствует о большей чувствительности ассоциативного эксперимента к травматическим эффектам психоза, отражающим именно семантическую (смысловую) травму и слабую ассимиляцию психотического опыта.

Среди пациентов с повторными экзогенными психозами преобладали атрауматические автобиографии (74 %) при низких показателях шкалы оценки влияния травматического события (средний суммарный балл 25.6). Это может быть следствием личностных изменений на отдаленных этапах химической зависимости.

Параметр количества ассоциаций в эксперименте, в отличие от изменений показателей латентной паузы, оказался неспецифичным. Преобладание интерпретативных механизмов бредообразования совпадало с низкими показателями шкалы оценки влияния травматического события и неспецифичными результатами ассоциативного эксперимента. По нашему мнению, это

high rates of IES-R were registered (the average total score 74.1) with a predominant subscale of avoidance (average score 32); while 55 % of patients presented atraumatic autobiographies, which was probably caused by the work of psychological mechanisms of repression and denial. It is worth noting that in patients who showed prolonged latent period in the association experiment, low rates on the IES-R were observed. In our opinion, this fact indicates a greater sensitivity of the association experiment to psychosis traumatic effects, reflecting specifically the existence of semantic (meaning) trauma and poor assimilation of psychotic experience.

Among the patients with repeated episodes of exogenous psychosis atraumatic autobiographies predominated (74%) along with low rates of IES-R (the average total score 25.6). This may be the result of personal changes at the later stages of chemical dependency.

The number of associations in the experiment turned out to be non-specific unlike the changes of latent period duration. The dominance of interpretative mechanisms of delusional formation coincided with low rates on the IES-R and non-specific results of the association experiment. To our point of view, this is an evidence of patient's deep personal transformation, extensive diffusion of paranoid delusion, consolidation and syndromal closure [13].

Psychotic states of different origin cause traumatic effects interfering with general psychopathological symptoms and peculiarities of disease dynamics, undergoing various deformations. The important traumatogenic factor is the abnormal semantics of psychotic experience, interrupting the subject's usual semantic field, which is clearly demonstrated by the association experiment with an individual traumatic "dictionary". The change in the latent period in the association experiment can reproduce the gap or anxiety of meeting with the traumatic emptiness of the Real (in post-structuralism terminology, with what is impossible to imagine or comprehend), flooded with psychosis [10]. A similar phenomenon of color shock in the form of smooth flow of associations interruption on presenting color tables is described in the Rorschach test [14]. The presence of such a traumatogenic factor leads to the fact that traditional psychodiagnostic tools for detecting PTSD may not be sensitive enough in the case of psychosis-associated post-trauma.

The dominance of high avoidance subscale rates in IES-R among those who had first episodes

говорит о глубокой личностной трансформации у таких пациентов, обширной диффузии паранойяльного бреда, монолитности и синдромальной закрытости [13].

Психотические состояния различного генеза вызывают травматические эффекты, interfерирующие с основной психопатологической симптоматикой и особенностями динамики заболевания, претерпевая разнообразные деформации. Значимым травматогенным фактором является аномальная семантика психотического опыта, прерывающая привычное смысловое поле субъекта, что наглядно демонстрирует ассоциативный эксперимент с индивидуальным травматическим «словарем». Изменение латентного периода в ассоциативном эксперименте может воспроизводить тот разрыв, тревогу встречи с травматической пустотой Реального (в терминологии постструктурализма — с тем, что невозможно представить, осмыслить), затапливаемой психозом [10]. Схожий феномен цветового шока в виде нарушения ровного течения ассоциаций при предъявлении цветных таблиц описан в тесте Роршаха [14]. Наличие такого травматогенного фактора приводит к тому, что традиционные психодиагностические инструменты для выявления ПТСР могут быть недостаточно чувствительны в случае психоз-ассоциированной посттравмы.

Преобладание посттравматического симптомокомплекса избегания у первичных больных в шкале оценки влияния травматического события отражает участие диссоциативных механизмов в формировании ответа на пережитое психотическое состояние, причем как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Эти факты также подчеркивают важность своевременных терапевтических интервенций именно на начальных этапах заболевания, когда имеется «окно возможностей», шанс на ассимиляцию тяжелого психотического опыта. В дальнейшем травма-

of psychosis reflects the influence of dissociative mechanisms on reaction to the psychotic states of endogenous and exogenous origin. These facts highlight the importance of timely therapeutic interventions at the initial stages of psychosis, while there is a “window of opportunities” and a chance to assimilate painful psychotic experience. In the future the traumatic effects decrease both due to intensification of negative schizophrenia symptomatology and due to personal changes in chemical dependency origin.

CONCLUSION

High risks of psychosis associated post-traumatic stress disorder formation during the first five years of the disease, were revealed, as well as the importance of semantic factor and dissociative mechanisms in the development of traumatic effects.

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

тические эффекты деградируют как за счет нарастания негативной симптоматики при шизофрении, так и за счет личностных изменений при химических аддикциях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены высокие риски формирования психоз-ассоциированного посттравматического стрессового расстройства в первые пять лет заболевания, а также большое значение семантического фактора и диссоциативных механизмов в развитии травматических эффектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер, 2001. 272 с.
2. Жданок Д.Н., Овчинников А.А. Психоз как стресс, вызывающий посттравматические изменения личности // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 2. С. 125–128.
3. Жданок Д.Н., Овчинников А.А. Травматическое пространство психотического опыта у пациентов с шизофренией // Рос. психиатр. журн. 2019. № 5. С. 18–21.
4. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Бином, 2001. 238 с.

REFERENCES

1. Tarabrina N.V. (2001). *Posttraumatic Stress Psychology Practicum*. Saint Petersburg: Piter, 272 p. In Russ.
2. Zhdanok D.N., Ovchinnikov A.A. (2019). Psychosis as a stress causing posttraumatic personality disorder. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2, 125–128.
3. Zhdanok D.N., Ovchinnikov A.A. (2019). The traumatic space of psychotic experiences in patients with schizophrenia. *Russian Journal of Psychiatry*, 5, 18–21.
4. Mosolov S.N. (2001). *Psychometric Schizophrenia Screening Scales and Conception of Positive and Negative Disorders*. Moscow: Binom, 238 p. In Russ.

5. Шефов С.А. Психология горя. СПб.: Речь, 2006. 144 с.
6. Воронова Е.И., Дубницкая Э.Б. Реактивные (психогенные) депрессии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 2. С. 75–85.
7. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Морозов Д.И., Авдеева Т.И. Психогенные депрессии: современный взгляд на возрастные особенности клинической картины и терапии. Сравнительная характеристика особенностей преморбиды психогенных депрессий у больных молодого и позднего возраста (пилотное исследование). Часть 1 // Психиатрия и психофармакотерапия. 2017. № 2. С. 4–18.
8. Мак-Вильямс Н. Психоаналитическая диагностика: Понимание структуры личности в клиническом процессе: пер. с англ. М.: Независимая фирма «Класс», 2001. 480 с.
9. Руднев В.П. Философия языка и семиотика безумия. Избранные работы. М.: Территория будущего, 2007. 528 с.
10. Fink B.A. A Clinical Introduction to Lacanian Psychoanalysis: Theory and Technique. Harvard University Press, 1999. 318 p.
11. Глоссарий психопатологических синдромов и состояний: метод. пособие / под ред. А.К. Ануфриева, Ю.И. Либермана, В.Г. Острогнозова. М., 1990. 105 с.
12. Бизюк А.П. Компендиум методов нейропсихологического исследования: метод. пособие. СПб.: Речь, 2005. 399 с.
13. Алимханов Ж.А. Параноидная шизофрения: Структура и динамика бредовых синдромов. Алма-Ата: Казахстан, 1987. 160 с.
14. Белый Б.И. Тест Роршаха. Практика и теория / под ред. Л.Н. Собчик. СПб., 2005. 240 с.
5. Shefov S.A. (2006). *Grief Psychology*. Saint Petersburg: Rech, 144 p. In Russ.
6. Voronova E.I., Dubnitskaia E.B. (2015). Reactive (psychogenic) depressions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2, 75–85.
7. Ivanets N.N., Kinkulkina M.A., Morozov D.I., Avdeeva T.I. (2017). Psychogenic depressions in different ages: actual view of the clinical and therapy features. Comparative analysis of stressful life events in young and old age patients with psychogenic depressions (pilot study). Pt 1. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*, 2, 4–18. In Russ.
8. McWilliams N. (2001). *Psychoanalytic Diagnosis: Understanding Personality Structure in the Clinical Process*. (Trans.). Moscow: Independent company "Class", 480 p. In Russ.
9. Rudnev V.P. (2007). *Language Philosophy and Madness Semiotics. Selected works*. Moscow: Territoria budushchego, 528 p. In Russ.
10. Fink B.A. (1999). *A Clinical Introduction to Lacanian Psychoanalysis: Theory and Technique*. Harvard University Press, 318 p.
11. Anufriev A.K., Liberman Yu.I., Ostrogroza V.G. (1990) (Eds.). *Psychopathological Syndromes and States Glossary: Resource Book*. Moscow, 105 p. In Russ.
12. Biziuk A.P. (2005). *Compendium of Neuropsychological Screening Methods: Resource Book*. Saint Petersburg: Rech, 399 p. In Russ.
13. Alimkhanov Zh.A. (1987). *Paranoid Schizophrenia: Structure and Dynamics of Delirium Syndromes*. Alma-Ata: Kazakhstan, 160 p. In Russ.
14. Belyi B.I. (2005). *Rorschach Test. Practical Experience and Theory*. Ed. by L.N. Sobchik. Saint Petersburg, 240 p. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жданок Дмитрий Николаевич — канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Овчинников Анатолий Александрович — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Гревцова Виктория Викторовна — врач-психиатр ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская клиническая психиатрическая больница № 3».

Образец цитирования: Жданок Д.Н., Овчинников А.А., Гревцова В.В. Травматические эффекты психотического состояния // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 2. С. 59–66.

ABOUT THE AUTHORS

Zhdanok Dmitriy Nikolayevich — Cand. Sci (Med.), Assistant Professor, Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy, and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

Ovchinnikov Anatoliy Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head, Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy, and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

Grevtsova Viktoriya Viktorovna — Psychiatric Consultant, Novosibirsk Psychiatric Hospital No. 3.

Citation example: Zhdanok D.N., Ovchinnikov A.A., Grevtsova V.V. (2020). Traumatic effects of psychotic state. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 59–66.

Немедикаментозные программы реабилитации пациентов с абактериальными простатитами

Несина И.А.^{1,2}, Кулишова Т.В.³, Потеряева Е.Л.^{1,2}, Смирнова Е.Л.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора

³ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул)

Drug-free rehabilitation programs for patients with abacterial prostatitis

Nesina I.A.^{1,2}, Kulishova T.V.³, Poteryaeva E.L.^{1,2}, Smirnova E.L.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²Novosibirsk Research Institute of Hygiene

³Altai State Medical University (Barnaul)

АННОТАЦИЯ

Проведена оценка эффективности бальнео- и термопроцедур с пантовым отваром в санаторных программах реабилитации у 62 пациентов с хроническим абактериальным простатитом (ПИБ). Средний возраст пациентов 38.2 ± 2.9 года, длительность заболевания 3.4 ± 5.1 года. Выявлено, что включение бальнео- и термопроцедур с пантовым отваром в комплексную программу санаторного лечения пациентов с абактериальным простатитом (ПИБ) привело к более быстрому и существенному эффекту в купировании основных клинических симптомов, нормализации вегетативного статуса, позитивным изменениям в психоэмоциональной сфере и качестве жизни.

Ключевые слова: абактериальный простатит, реабилитация, ванны с пантовым отваром, термотерапия с пантовым отваром.

ABSTRACT

The efficacy of balneological and thermal procedures with antler decoction in sanatorium rehabilitation programs in 62 patients with chronic abacterial prostatitis (PIB) was assessed. The average age of the patients was 38.2 ± 2.9 years, the duration of the disease was 3.4 ± 5.1 years. It was revealed that the inclusion of balneotherapy and thermal procedures with antler decoction in the comprehensive sanatorium treatment program for patients with abacterial prostatitis (PIB) led to a faster and more significant effect in stopping the main clinical symptoms, normalizing the vegetative status, and positive changes in the psychoemotional sphere and quality of life.

Keywords: abacterial prostatitis, rehabilitation, baths with antler decoction, thermotherapy with antler decoction.

ВВЕДЕНИЕ

XXI век характеризует рост хронических неспецифических заболеваний. К распространенным и социально значимым заболеваниям относят хронические простатиты. Хрони-

INTRODUCTION

The 21st century is characterized by the growth of chronic non-specific diseases. The widespread and socially significant diseases include chronic prostatitis. Chronic prostatitis (CP) is the most

Поступила 25.02.2020
Принята 15.03.2020

*Автор, ответственный за переписку
Несина Ирина Алексеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nesinairina@ngs.ru

Received 25.02.2020
Accepted 15.03.2020

*Corresponding author
Nesina Irina Alekseyevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nesinairina@ngs.ru

ческий простатит (ХП) является самым распространенным урологическим заболеванием [1]. По данным различных авторов ХП встречается у 8.0–35.0 % российских мужчин [2]. При этом в подавляющем большинстве случаев (75.0–90.0 %) это хронический абактериальный простатит (ХАП) [1]. ХАП представляет собой медико-демографическую проблему, так как часто осложняется бесплодием. Кроме того, ХАП характеризуется функциональными, психоэмоциональными нарушениями и в целом снижением качества жизни пациентов [3]. Традиционные методы фармакотерапии данной патологии, особенно при ее торпидных, рецидивирующих формах, зачастую малоэффективны либо дают непродолжительный эффект. Сегодня различные немедикаментозные технологии с успехом используются в комплексной программе лечения и реабилитации этой категории больных. Среди этих методов наиболее эффективными являются те, которые обладают противовоспалительным, трофостимулирующим, репаративным, сосудорасширяющим, иммунокорригирующим лечебными эффектами.

Среди немедикаментозных технологий широко используются методы аппаратной физиотерапии [4–6]. Особенно хорошо себя зарекомендовали низкоинтенсивные методы физиотерапии, такие как лазеро-, хромотерапия [6–9].

В последние годы в реабилитационных программах часто используются бальнеопроцедуры с применением водных отваров либо спиртовых экстрактов продуктов пантового оленеводства. Применение данных препаратов основано на иммуномодулирующем, гонадотропном, вегетостабилизирующем, антиоксидантном, трофостимулирующем, общем адаптационном действии [10–14]. Данные саногенетические эффекты определили многочисленный спектр заболеваний, при которых могут использоваться различные методики применения пантовых препаратов.

Показана эффективность применения водных растворов пантовых препаратов в реабилитационных программах при патологии опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы, а также в коррекции метаболических и астеновегетативных нарушений [14–18].

В немногочисленных работах показана эффективность применения пантовых препаратов в комплексном лечении пациентов с простатитами [19, 20].

Подавляющее количество лечебных и оздоровительных программ, включающих использование различных методик применения панто-

common urological disease [1]. According to various authors, CP occurs in 8.0–35.0% of Russian men [2]. Moreover, in the vast majority of cases (75.0–90.0%) it is chronic abacterial prostatitis (CAP) [1]. CAP is a medical and demographic problem, as it is often complicated with infertility. In addition, CAP is characterized by functional, psychoemotional disorders and a decrease in the quality of life of patients in general [3]. Traditional methods of pharmacotherapy of this pathology, especially with its torpid, recurrent forms, are often ineffective or give a short-term effect. Today, various non-drug technologies are used successfully in a comprehensive program of treatment and rehabilitation of this category of patients. Among these methods, the most effective are those that have anti-inflammatory, trophostimulating, reparative, vasodilatory, immunocorrecting therapeutic effects.

Among non-drug technologies, methods of physiotherapy are widely used [4–6]. Low-intensity physiotherapy methods, such as laser and chromotherapy, have proven themselves particularly well [6–9].

In recent years, rehabilitation programs often use balneotherapy with aqueous decoctions or alcoholic extracts of antler reindeer products. The use of these drugs is based on immunomodulating, gonadotropic, vegetative stabilizing, antioxidant, trophostimulating, general adaptive action [10–14]. These sanogenetic effects have identified a wide range of diseases in which various methods of using antler preparations can be used.

The efficacy of the use of aqueous solutions of antler products in rehabilitation programs for pathology of the musculoskeletal system and peripheral nervous system, as well as in the correction of metabolic and asthenovegetative disorders, has been shown [14–18].

Few studies have shown the efficacy of antler preparations in the comprehensive treatment of patients with prostatitis [19, 20].

The vast majority of treatment and recreation programs including the use of various methods of taking antler products were carried out on the basis of sanatoriums and preventative clinics [21, 22]. In this regard, the development, scientific justification and implementation of the practice of domestic sanatorium-resort institutions and rehabilitation centers of comprehensive programs, including antler treatment, for such common and socially significant diseases as chronic prostatitis will not only re-

вых препаратов, проводилось на базе санаториев и профилакториев [21, 22]. В связи с этим разработка, научное обоснование и внедрение в практику отечественных санаторно-курортных учреждений и реабилитационных центров комплексных программ, включающих пантолечение, при таких распространенных и социально значимых заболеваниях, как хронические простатиты, позволит не только уменьшить симптоматику заболевания, но и предотвратить такие осложнения, как бесплодие, и в целом повысить качество жизни у данной категории больных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности применения водных пантовых отваров в виде бальнеопроцедур и тепловых физиотерапевтических процедур в мини-сауне «Алтай» в комплексных программах реабилитации при хронических абактериальных простатитах (IIIB).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе санатория «Лесная сказка» (Бердск) проводилась терапия 62 мужчинам с верифицированным диагнозом ХАП (IIIB). У больных выявлялась легкая и умеренная симптоматика хронического простатита. У 53.7 % пациентов имелись признаки эректильной дисфункции, преимущественно легкой степени. В 13.3 % случаев диагностировался андрогенный дефицит (по опроснику для выявления степени андрогенного дефицита). Кроме того, у пациентов выявлялись нарушения в психоэмоциональной сфере (высокая реактивная и средневывраженная личностная тревожность, депрессивные нарушения — 25.6 % случаев). Качество жизни в связи с имеющимися расстройствами мочеиспускания оценивалось как хорошее только 2 пациентами (3.2 %), как удовлетворительное — 12 пациентами (19.4 %), как неудовлетворительное и плохое — 48 пациентами (77.4 %).

Возраст пациентов варьировал от 24 до 48 лет (средний возраст 38.2 ± 2.9 года). Длительность заболевания составила от 1 года до 5 лет (3.4 ± 5.1 года). Все пациенты, включенные в исследование, методом случайной выборки были разделены на три группы: две основные группы (группа А (22 чел.) и группа Б (21 чел.)) и группу сравнения (19 чел.). Для установления референтных значений по показателям вегетативного статуса были проведены соответствующие обследования 25 условно здоровых мужчин в возрасте от 20 до 40 лет, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

duce the symptoms of the disease, but also prevent such complications as infertility and generally improve the quality of life in this category of patients.

AIM OF THE RESEARCH

Evaluation of the efficacy of aqueous antler decoctions used in the form of balneotherapy and thermal physiotherapy procedures in the “Altai” mini-sauna in comprehensive rehabilitation programs for chronic abacterial prostatitis (IIIB).

MATERIALS AND METHODS

On the basis of the sanatorium Forest Fairy Tale (Berdsk), 62 men with a verified diagnosis of CAP (IIIB) were treated. Patients revealed mild and moderate symptoms of chronic prostatitis. 53.7% of patients had signs of erectile dysfunction, mostly mild. Androgen deficiency was diagnosed in 13.3% of cases (according to the questionnaire to identify the degree of androgen deficiency). In addition, patients revealed disorders in psychoemotional sphere (high reactive and moderate personal anxiety, depressive disorders — 25.6% of cases). The quality of life in connection with the existing urinary disorders was assessed as good only by 2 patients (3.2%), satisfactory by 12 patients (19.4%), unsatisfactory and poor by 48 patients (77.4%).

The age of the patients ranged from 24 to 48 years old (the mean age 38.2 ± 2.9 years). The duration of the disease was from 1 year to 5 years (3.4 ± 5.1 years). All patients included in the study were randomly divided into three groups: two main groups (group A (22 persons) and group B (21 persons)) and a comparison group (19 persons). To establish reference values for indicators of vegetative status, relevant surveys were conducted on 25 conditionally healthy men aged 20 to 40 years who signed a voluntary informed consent to participate in the study.

The exclusion criteria from the study were: the presence of comorbid chronic pathology in the decompensation stage; surgical interventions on the genitourinary system; urinary tract infections; the presence of benign hyperplasia and other mass lesions in the prostate gland; general contraindications to the use of physical factors.

All patients agreed to participate in the study and signed an informed consent.

The patients of the comparison group underwent the basic program of sanatorium-resort treatment including: variant I of a standard diet; the administration of mineral water of bicarbonate-calcium

Критериями исключения из исследования являлись: наличие сопутствующей хронической патологии в стадии декомпенсации; оперативные вмешательства на мочеполовой системе в анамнезе; инфекции мочеполовой системы; наличие доброкачественной гиперплазии и других объемных процессов в предстательной железе; общие противопоказания к применению физических факторов.

Все пациенты дали согласие на участие в исследовании и подписали информированное согласие.

Пациентам группы сравнения проводилась базисная программа санаторно-курортного лечения, включающая: I вариант стандартной диеты; назначение минеральной воды гидрокарбонатно-кальциево-магниевого состава по 250 мл на прием — 3 раза в день; групповые занятия ЛФК № 12; аппаратную физиотерапию (магнитолазеротерапия от аппарата «Рикта 04/4» ежедневно на низ живота, промежность, пояснично-крестцовые паравертебральные зоны, № 10). Пациенты основной группы А дополнительно к основному лечению получали бальнеопроцедуры с пантовым отваром № 12. Для ванны с пантовым раствором готовился матричный раствор, для которого использовался «Пантомар-С» в фильтр-пакетах, содержащих 10 г пантовой муки. Фильтр-пакет заливался дистиллированной водой температурой 100 °С и настаивался в термосе. Положение больного в ванне классическое, длительность процедур — от 10 до 20 мин (время увеличивается постепенно до 20 мин к 5-й процедуре). После ванны рекомендуется отдых в течение 30 мин.

Пациенты основной группы Б, кроме основного лечения, получали тепловые процедуры в мини-сауне «Алтай» с применением пантового отвара, который распылялся с помощью небулайзера, № 12 на курс. Для термотерапии использовалась установка тепловая физиотерапевтическая мини-сауна «Алтай» (патент № 63474 на промышленный образец, патент на проведение физиотерапевтической процедуры № 2314085, сертификат соответствия № 0043553, санитарно-эпидемиологическое заключение № 22.01.14346.П.00683.05.06, регистрационное удостоверение на установку тепловую физиотерапевтическую № ФСР 2010/00842).

Критерием оценки эффективности лечения служила динамика клинических симптомов. Для оценки выраженности симптомов простатита и качества жизни применялся опросник IPSS-QoL (International Prostate Symptom Score — Quality of Life), степени выраженности эректильной дисфункции — Международный индекс

um-magnesium composition of 250 ml per single intake — 3 times a day; group therapeutic exercises No. 12; physiotherapy (magnetic laser therapy by the Rikta 04/4 apparatus daily to the lower abdomen, perineum, lumbosacral paravertebral zones, No. 10). In addition to the main treatment, the patients of the main group A received balneotherapy with antler decoction No. 12. For the antler bath, a matrix solution was prepared for which Pantomar-S was used in sachets containing 10 g of antler flour. The sachet was poured with distilled water at 100°C and infused in a thermos. Patient's position in the bath is classic, duration of the procedures — from 10 to 20 minutes (time increases gradually to 20 minutes by the 5th procedure). After the bath a rest for 30 minutes is recommended.

In addition to the main treatment, patients of the main group B received thermal procedures in the “Altai” mini-sauna using an antler decoction which was sprayed by a nebulizer, No. 12 per course. For thermotherapy, the “Altai” physiotherapeutic mini-sauna thermal installation was used (patent No. 63474 for an industrial design, patent for a physiotherapeutic procedure No. 2314085, certificate of conformity No. 0043553, sanitary and epidemiological certificate No. 22.01.14346.P.00683.05.06, registration certificate for the installation of physiological thermal physiotherapy No. FSR 2010/00842).

The criterion for evaluating the efficacy of treatment was the dynamics of clinical symptoms. To assess the severity of prostatitis symptoms and quality of life we used the IPSS-QoL (International Simple Symptom Score — Quality of Life) questionnaire, the degree of severity of erectile dysfunction — the International Index of Erectile Function (IIEF-5), psychological status — the Spielberger's reactive and personal anxiety scale, vegetative status — A.M. Vein's questionnaire for assessing vegetative changes. The examination was carried out before and after treatment.

For statistical processing of the actual material SPSS Statistics 17.0 software package was used. The normal distribution of characteristics was checked using the Kolmogorov-Smirnov criterion. If the distribution of the studied samples differed from normal, the Wilcoxon *T*-test was used. For the analysis of qualitative characteristics used the Fisher's test; if the distribution of the studied samples differed from the normal one, a nonparametric H-test was used according to the Kruskal-Wallis test. The data in Table 3 were presented as “mean ± error of the

эректильной функции (МИЭФ-5), психологического статуса — шкала реактивной и личностной тревожности Ch.D. Spielberger, вегетативного статуса — опросник для оценки вегетативных изменений А.М. Вейна. Обследование проводилось до и после лечения.

Для статистической обработки фактического материала использовали пакет программ SPSS Statistics 17.0. Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального, применяли *T*-критерий Вилкоксона. Для анализа качественных признаков использовали критерий Фишера; если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального, применяли непараметрический *H*-тест по методу Крускала и Уоллиса. Данные в табл. 3 представляли в виде «среднее $\pm$ ошибка среднего» ($M \pm m$). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После завершения лечения в основной группе А (бальнеолечение с пантовым отваром) только в 4.5 % случаев сохранялись жалобы на боли в промежности и в 13.6 % случаев — дизурические явления (табл. 1). В основной группе Б (после курса тепловых процедур с пантовым отваром) боли и дизурические явления и сохранялись в 4.8 % случаев. У пациентов группы сравнения боли в промежности сохранялись в 26.6 % случаев, дизурия — в 31.5 % случаев. Таким образом, во всех исследуемых группах наблюдалось статистически значимое снижение болевого синдрома и дизурии после проведения программ лечения. В основных группах частота данных симптомов была достоверно ниже, чем в группе сравнения.

mean” ($M \pm m$). The critical level of significance in testing statistical hypotheses in the study was assumed to be 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

After the treatment in the main group A (balneotherapy with antler decoction) there remained only 4.5% of cases with complaints of pain in the perineum, and 13.6% of cases of dysuric phenomena (Table 1). In the main group B (after a course of thermal procedures with antler decoction) pain and dysuric phenomena persisted in 4.8% of cases. In patients of the comparison group perineal pain persisted in 26.6% of cases, dysuria — in 31.5% of cases. Thus, in all the studied groups there was a statistically significant decrease in pain and dysuria after treatment programs. In main groups, the frequency of these symptoms was significantly lower than in the comparison group.

Analysis of the erectile dysfunction degree (Table 2) showed that in the main group A the number of patients without erectile dysfunction increased 1.9 times, also there were no patients with mild erectile dysfunction. In the main group B positive dynamics was also noted (in 85.7% of cases there was no erectile dysfunction, in the remaining cases a mild degree of erectile dysfunction was diagnosed). In the comparison group less significant dynamics was observed (in 63.1% of cases a mild degree of erectile dysfunction was diagnosed, and only in 26.4% of cases there was no erectile dysfunction). Thus, in the main groups after treatment, there were significantly more often no signs of erectile dysfunction than in the comparison group (see Table 2).

Assessment of the psychoemotional status of patients with abacterial prostatitis in the dynamics of treatment showed a significant decrease in the level of reactive anxiety from 49.4 ± 1.12 points to

Таблица 1. Динамика симптомов в исследуемых группах, до лечения (после лечения), %

Table 1. The dynamics of symptoms in the studied groups, before the treatment (after the treatment), %

Симптом / Symptom	Основная группа А (n = 22) Main group A (n = 22)	Основная группа Б (n = 21) Main group B (n = 21)	Группа сравнения (n = 19) Comparison group (n = 19)
Боли в промежности Perineal pain	100 (4.5***)	100 (4.8***)	100 (26.6**)
Дизурия / Dysuria	100 (13.6***)	100 (4.8***)	100 (31.5*)

* Достоверность различий по отношению к результатам до лечения ($p < 0.01$).

Significance of differences in relation to results before the treatment ($p < 0.01$).

** Достоверность различий по отношению к результатам до лечения ($p < 0.001$).

Significance of differences in relation to results before the treatment ($p < 0.001$).

★ Достоверность различий между основными группами и группой сравнения ($p < 0.05$).

Significance of differences between the main groups and the comparison group ($p < 0.05$).

★★ Достоверность различий между основными группами и группой сравнения ($p < 0.001$).

Significance of differences between the main groups and the comparison group ($p < 0.001$).

Анализ степени эректильной дисфункции (табл. 2) показал, что в основной группе А в 1.9 раза увеличилось количество пациентов, у которых отсутствовала эректильная дисфункция, а также не было пациентов с умеренно выраженной эректильной дисфункцией. В основной группе Б также отмечалась положительная динамика (в 85.7 % случаев отсутствовала эректильная дисфункция, в остальных случаях диагностировалась легкая степень эректильной дисфункции). В группе сравнения наблюдалась менее существенная динамика (в 63.1 % случаев диагностировалась легкая степень эректильной дисфункции, и только в 26.4 % случаев отсутствовала эректильная дисфункция). Таким образом, в основных группах после лечения достоверно чаще отсутствовали признаки эректильной дисфункции, чем в группе сравнения (см. табл. 2).

Оценка психоэмоционального статуса пациентов с абактериальными простатитом в динамике лечения показала достоверное снижение уровня реактивной тревожности с 49.4 ± 1.12 балла до 36.7 ± 1.33 балла ($p < 0.001$) в группе пациентов, получавших бальнеопроцедуры с пантовым отваром, и отчетливую тенденцию к снижению у пациентов, которым проводили тепловые процедуры с пантовым отваром (48.5 ± 2.1 балла до лечения и 40.3 ± 2.02 балла после него ($p < 0.05$)). В группе сравнения отмечена лишь тенденция к снижению значений реактивной тревожности (с 47.01 ± 3.11 балла до 43.32 ± 3.24 балла). Уровень личностной тревожности достоверно не изменился во всех исследуемых группах.

До лечения депрессивные расстройства встречались в 40.9 % случаев (в 77.8 % случаев —

36.7 ± 1.33 points ($p < 0.001$) in the group of patients who received balneological procedures with antler decoction, and a clear tendency to decrease in patients who performed thermal procedures with antler decoction (48.5 ± 2.1 points before the treatment and 40.3 ± 2.02 points after one ($p < 0.05$)). In the comparison group, only a tendency to decrease in the values of reactive anxiety was noted (from 47.01 ± 3.11 points to 43.32 ± 3.24 points). The level of personal anxiety did not significantly change in all the studied groups.

Before the treatment depressive disorders were found in 40.9% of cases (in 77.8% of cases — mild form, in 22.2% — moderate form) and 42.9% of cases in the main groups A and B respectively and in 36.8% of cases in the comparison group (88.2 % of cases — mild form and in 11.8% — moderate form). After the treatment, mild depressive disorders were noted in 13.6% of cases in the main group A and in 9.5% of cases in the main group B, which was significantly lower than before the treatment ($p < 0.05$ and $p < 0.001$). In both main groups after the treatment there were no patients with moderate depressive disorders. In the comparison group, a significant decrease in the number of patients with depression was not observed (in 4 patients of this group a mild degree of depression and in one — a moderate degree).

In all groups (Table 3), signs of autonomic dysfunction were observed before the treatment. In the main groups there was a significant decrease in signs of autonomic dysfunction, and these indicators did not significantly differ from the control group.

Таблица 2. Динамика выраженности эректильной дисфункции в исследуемых группах, до лечения (после лечения), %

Table 2. The dynamics of the erectile dysfunction severity in the studied groups, before the treatment (after the treatment), %

Эректильная дисфункция Erectile dysfunction	Основная группа А (n = 22) Main group A (n = 22)	Основная группа Б (n = 21) Main group B (n = 21)	Группа сравнения (n = 19) Comparison group (n = 19)
Отсутствует / Absence	40.9 (77.3****)	42.9 (85.7****)	42.1 (26.4*)
Легкая / Mild	40.9 (22.7***)	52.4 (14.3****)	42.1 (63.1*)
Умеренная / Moderate	18.2 (0*)	4.7 (0)	15.8 (10.5*)
Значительная / Significant	0 (0*)	0 (0***)	0 (0)

* Достоверность различий по отношению к результатам до лечения ($p < 0.05$).

Significance of differences in relation to results before the treatment ($p < 0.05$).

** Достоверность различий по отношению к результатам до лечения ($p < 0.01$).

Significance of differences in relation to results before the treatment ($p < 0.01$).

*** Достоверность различий между основными группами и группой сравнения ($p < 0.05$).

Significance of differences between the main groups and the comparison group ($p < 0.05$).

**** Достоверность различий между основными группами и группой сравнения ($p < 0.01$).

Significance of differences between the main groups and the comparison group ($p < 0.01$).

***** Достоверность различий между основными группами и группой сравнения ($p < 0.001$).

Significance of differences between the main groups and the comparison group ($p < 0.001$).

легкой степени, в 22.2 % — средней) и 42.9 % случаев в основных группах А и Б соответственно и в 36.8 % случаев в группе сравнения (88.2 % случаев — легкой степени и в 11.8 % — средней степени). После лечения депрессивные расстройства легкой степени отмечались в 13.6 % случаев в основной группе А и в 9.5% случаев — в основной группе Б, что достоверно ниже, чем до лечения ($p < 0.05$ и $p < 0.001$). В обеих основных группах после лечения отсутствовали пациенты с депрессивными расстройствами средней степени. В группе сравнения достоверного снижения количества пациентов с депрессией не наблюдалось (у 4 пациентов данной группы — легкая степень депрессии и у одного — средняя степень).

Во всех группах (табл. 3) наблюдались признаки вегетативной дисфункции до начала лечения. В основных группах отмечалось достоверное снижение признаков вегетативной дисфункции после лечения, и данные показатели достоверно не отличались от группы контроля. В группе сравнения достоверного снижения данных признаков не наблюдалось, и данные показатели были достоверно выше показателей контрольной группы.

Оценка качества жизни в исследуемых группах до и после лечения представлена в табл. 4. После лечения отмечено улучшение качества жизни у пациентов основных групп. Так, в основной группе А качество жизни как хорошее оценивалось в 36.4 % случаев, как удовлетворительное — в 45.4 % и как неудовлетворительное — в 18.2 % случаев. В основной группе Б отмечена аналогичная динамика, как и в предыдущей группе. В группе сравнения после лечения существенно реже отмечалось хорошее качество жизни в сравнении с основными группами А и Б ($p < 0.05$) (преобла-

In the comparison group no significant decrease in these signs was observed, and the indicators were significantly higher than in the control group.

Assessment of the quality of life in the studied groups before and after the treatment is presented in Table 4. After the treatment an improvement in the quality of life in patients of the main groups was noted. So, in the main group А the quality of life was assessed as good in 36.4% of cases, as satisfactory in 45.4%, and unsatisfactory in 18.2% of cases. In the main group В, a similar dynamics was noted as in the previous group. In the comparison group after treatment a good quality of life was significantly less common compared with the main groups А and В ($p < 0.05$) (patients with a satisfactory quality of life (52.6%) prevailed, poor quality of life was noted in 5.3% of cases).

Thus, the inclusion of balneotherapy and sauna therapy with antler decoction in the treatment program for patients with abacterial prostatitis (IIIB) led to a significant reduction in the main clinical symptoms. On completion the balneotherapy course with antler decoction, erectile dysfunction was absent in 77.3% of cases, after thermal procedures in the “Altai” mini-sauna — in 85.7% of cases, which is significantly higher than in the comparison group. Positive changes occurred in the psychoemotional sphere (the level of reactive anxiety significantly decreased, there were no patients with moderate depression). Patients who received balneotherapy and thermal procedures with antler decoction improved their quality of life (quality of life was assessed as good in 36.4 and 42.9% of cases respectively).

Таблица 3. Выраженность вегетативных нарушений в исследуемых группах, баллы
Table 3. The intensity of autonomic disorders in the studied groups, points

Признаки вегетативных нарушений Signs of autonomic dysfunction	Основная группа А (n = 22) Main group А (n = 22) до лечения <u>before treatment</u> после лечения <u>after treatment</u>	Основная группа Б (n = 21) Main group В (n = 21) до лечения <u>before treatment</u> после лечения <u>after treatment</u>	Группа сравнения (n = 19) Comparison group (n = 19) до лечения <u>before treatment</u> после лечения <u>after treatment</u>	Группа контроля (n = 25) Control group (n = 25)
I часть опросника Part I of the questionnaire	<u>36.9 ± 2.3</u> 20.4 ± 1.1*	<u>34.7 ± 2.6</u> 21.4 ± 1.9*	<u>39.1 ± 2.3</u> 33.1 ± 2.6**	15.8 ± 1.9
II часть опросника Part II of the questionnaire	<u>43.6 ± 2.2</u> 26.3 ± 1.4*	<u>40.6 ± 3.1</u> 27.3 ± 1.8*	<u>41.1 ± 2.6</u> 33.1 ± 2.1**	25.8 ± 1.6

* Достоверность различий по отношению к результатам до лечения ($p < 0.01$).

Significance of differences in relation to results before the treatment ($p < 0.01$).

** Достоверность различий между основными группами и группой контроля ($p < 0.05$).

Significance of differences between the main groups and the control group ($p < 0.05$).

Таблица 4. Динамика показателей качества жизни в исследуемых группах, до лечения (после лечения), %
Table 4. The dynamics of quality of life indicators in the studied groups, before the treatment (after the treatment), %

Качество жизни Quality of life	Основная группа А (n = 22) Main group A (n = 22)	Основная группа Б (n = 21) Main group B (n = 21)	Группа сравнения (n = 19) Comparison group (n = 19)
Хорошее / Good	4.5 (36.4 ^{**})	0 (42.9 ^{***})	5.3 (15.8)
Удовлетворительное Satisfactory	18.2 (45.4 ^{***})	14.3 (42.9 ^{***})	10.5 (52.6 ^{**})
Неудовлетворительное Unsatisfactory	59.1 (18.2 ^{**})	66.7 (14.2 ^{***})	68.4 (26.3 ^{**})
Плохое / Poor	18.2 (0 [*])	19 (0 ^{**})	15.8 (5.3)

* Достоверность различий по отношению к результатам до лечения ($p < 0.01$).

Significance of differences in relation to results before the treatment ($p < 0.01$).

** Достоверность различий по отношению к результатам до лечения ($p < 0.001$).

Significance of differences in relation to results before the treatment ($p < 0.001$).

* Достоверность различий между основными группами и группой сравнения ($p < 0.05$).

Significance of differences between the main groups and the comparison group ($p < 0.05$).

дали пациенты с удовлетворительным качеством жизни (52.6 %), плохое качество жизни отмечалось в 5.3 % случаев).

Таким образом, включение бальнеопроцедур и саунотерапии с пантовым отваром в программу терапии больных абактериальным (IIIB) простатитом привело к существенному уменьшению основных клинических симптомов. По завершении курса бальнеопроцедур с пантовым отваром эректильная дисфункция отсутствовала в 77.3 % случаев, после тепловых процедур в мини-сауне «Алтай» — в 85.7 % случаев, что значимо выше, чем в группе сравнения. Произошли позитивные изменения в психоэмоциональной сфере (достоверно снизился уровень реактивной тревожности, отсутствовали пациенты с депрессией средней степени тяжести). У пациентов, получавших бальнео- и термопроцедуры с пантовым отваром, улучшилось качество жизни (качество жизни как хорошее оценивалось в 36.4 и 42.9 % случаев соответственно).

Переносимость бальнео- и термопроцедур с пантовым отваром была хорошей, лишь в одном случае наблюдались признаки бальнеореакции легкой степени, потребовавшей коррекции лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные положительные эффекты применения программ санаторно-курортного лечения с включением бальнео- и термопроце-

The tolerability of balneotherapy and thermal procedures with antler decoction was good, only in one case there were signs of mild balneoreaction that required the treatment correction.

CONCLUSION

The revealed positive effects of the use of sanatorium-resort treatment programs with balneo- and thermal procedures with antler decoction on clinical symptoms, functional indicators, quality of life, psycho-emotional and vegetative status, as well as the absence of side effects in patients with chronic abacterial prostatitis (IIIB) allow us to consider these programs effective and safe.

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

дур с пантовым отваром на клиническую симптоматику, функциональные показатели, качество жизни, психоэмоциональный и вегетативный статус, а также отсутствие побочных эффектов у пациентов с хроническим абактериальным простатитом (IIIB) позволяет считать данные программы эффективными и безопасными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тюзиков И.А., Иванов А.П. Абактериальный синдром хронической тазовой боли у мужчин как мультидисциплинарная проблема // Фундаментальные исследования. 2012. № 1. С. 121–124.

REFERENCES

1. Tyuzikov I.A., Ivanov A.P. (2012). Abacterial syndrome of chronic pelvic pain in men as a multidisciplinary problem. *Fundamental Research*, 1, 121–124. In Russ.

2. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пущкаря. М.: Гэотар-Медиа, 2015. 480 с.
3. Зайцев Д.Н., Говорин А.В. Вегетативные нарушения и дисфункция эндотелия у больных хроническим простатитом // Рос. мед. вести. 2012. Т. 17, № 1. С. 63–67.
4. Дробышев В.А., Федорова Н.В., Власов А.А., Рывкин С.Ю. Динамическая электростимуляция в комплексном лечении синдрома эректильной дисфункции у больных хроническим простатитом // Вестн. восстановительной медицины. 2012. № 3 (49). С. 44–49.
5. Терешин А.Т., Сосновский И.В., Дмитриенко Г.Д., Третьяков А.А. Лечение вибромагнитолазером эректильной дисфункции у больных хроническим простатитом // Урология. 2012. № 5. С. 57–63.
6. Терешин А.Т., Бакуров Е.Е., Долаев Р.К., Дмитриенко Г.Д., Ефименко А.П. Патогенетическое обоснование применения системной магнитотерапии в лечении больных хроническим простатитом с эректильной дисфункцией // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2016. Т. 15, № 3. С. 151–154.
7. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели эякулята у больных хроническим простатитом // Урологические ведомости. 2015. Т. 5, № 4. С. 8–12.
8. Крянга А.А. Современные физические методы лечения больных хроническим абактериальным простатитом // Совр. проблемы науки и образования. 2019. № 1. С. 63.
9. Кулишова Т.В., Неймарк А.И., Крянга А.А., Газаматов А.В. Непосредственная и отдаленная эффективность сочетанного применения магнитолазерной терапии и красного света в комплексном лечении больных хроническим абактериальным простатитом // Урология. 2018. № 6. С. 101–107.
10. Бородулина Е.В., Трифонова О.Ю., Рехтина Л.В. и др. Пантогематоген в бальнеотерапии астеновегетативных нарушений // Материалы 7-го Междунар. форума. М., 2000. С. 20.
11. Левицкий Е.Ф., Гриднева Т.Д., Голосова Л.О. и др. Применение препарата «Пантогематоген сухой» в бальнеофизиотерапии. Метод. рекомендации. Томск, 1996. 17 с.
12. Несина И.А. Применение пантомагниевого ванн в комплексных программах реабилитации у больных с патологией опорно-двигательного аппарата // Перспективы развития восстановительной медицины в Сибирском регионе: Тезисы докладов Всерос. конф. Белокуриха, 2009. С. 153.
13. Султанбеков З.К., Токтарова Н.З. Применение пантовых процедур в укреплении здоровья населения, проживающего в экологически неблагоприятных регионах // Перспективы развития восстановительной медицины в Сибирском регионе: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. Белокуриха, 2009. С. 207–208.
14. Шакула А.В., Несина И.А., Потеряева Е.Л., Люткевич А.А. Бальнеолечение дорсопатий и остеоартроза с применением средства для принятия ванн «Пантомагний экстракт». Медицинская технология. Новосибирск, 2010. 30 с.
15. Кудрявский С.И. Социально-медицинские аспекты хронического простатита и возможности при-
2. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. (Eds.) (2015). *Urology. Russian Clinical Recommendations*. Moscow: Geotar-Media, 480 p. In Russ.
3. Zaitsev D.N., Govorin A.V. (2012). Autonomic disorders and endothelial dysfunction in patients with chronic prostatitis. *Russian Medical News*, 17 (1), 63–67.
4. Drobyshev V.A., Fedorova N.V., Vlasov A.A., Ryavkin S.Yu. (2012). Dynamic electroneurostimulation in the comprehensive treatment of erectile dysfunction syndrome in patients with chronic prostatitis. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*, 3 (49), 44–49. In Russ.
5. Tereshin A.T., Sosnovsky I.V., Dmitrienko G.D., Tret'yakov A.A. (2012). Treatment with a vibromagnetolaser of erectile dysfunction in patients with chronic prostatitis. *Urologiia*, 5, 57–63. In Russ.
6. Tereshin A.T., Bakurov E.E., Dolayev R.K., Dmitrienko G.D., Efimenko A.P. (2016). The pathogenetic substantiation for the application of systemic magnetic therapy in the treatment of the patients presenting with chronic prostatitis and erectile dysfunction. *Russian Journal of Physical Therapy, Balneology and Rehabilitation*, 15 (3), 151–154.
7. Al-Shukri S.Kh., Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Sokolov A.V. (2015). The effect of low-intensity laser radiation on semen parameters in patients with chronic prostatitis. *Urologicheskie Vedomosti*, 5 (4), 8–12.
8. Kryanga A.A. (2019). Modern physical methods of treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis. *Modern Problems of Science and Education*, 1, 63.
9. Kulishova T.V., Neimark A.I., Kryanga A.A., Gazamatov A.V. (2018). Immediate and long-term effectiveness of the combined application of magnetolaser therapy and red light in the complex treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis. *Urologiia*, 6, 101–107.
10. Borodulina E.V., Trifonova O.Yu., Rekhtina L.V. et al. (2000). Pantoheumatogen in balneotherapy of asthenovegetative disorders. 7th International Forum. Moscow, 20 p. In Russ.
11. Levitskiy E.F., Gridneva T.D., Golosova L.O. et al. (1996). *The Use of the "Pantoheumatogen Dry" in Balneophysiotherapy. Methodological Recommendation*. Tomsk, 17 p. In Russ.
12. Nesina I.A. (2009). The use of pantomagnesium baths in comprehensive rehabilitation programs in patients with pathology of the musculoskeletal system. Prospects for the development of rehabilitation medicine in the Siberian Region (p. 153). Abstracts of reports of All-Russian conference. Belokurikha. In Russ.
13. Sultanbekov Z.K., Toktarova N.Z. (2009). The use of antler procedures in the health promotion of the population living in ecologically unfavorable regions. Prospects for the development of rehabilitation medicine in the Siberian Region (pp. 207–208). Abstracts of reports of All-Russian conference. Belokurikha. In Russ.
14. Shakula A.V., Nesina I.A., Poteryaeva E.L., Lyutkevich A.A. (2010). *Balneotherapy of Dorsopathies and Osteoarthritis with the Use of the "Pantomagnesium extract"*. Medical Technology. Novosibirsk, 30 p. In Russ.
15. Kudryavskiy S.I. (2003). Social and medical aspects of chronic prostatitis and the possibilities of

- менения продуктов пантового мараловодства // *Consilium Medicum*. 2003. № 2. С. 575–577.
16. Кудрявский С.И. Применение водного экстракта пантов марала в медицинской реабилитации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2004. 33 с.
 17. Несина И.А., Шакула А.В., Кулишова Т.В., Ивлева Г.П., Павлов А.И. Оценка эффективности пантомagneзиевых ванн у больных с дорсопатиями и избыточной массой тела // *Вестн. восстановительной медицины*. 2019. № 6. С. 45–50.
 18. Шакула А.В., Пушкарев Е.П., Черенкова М.А. Применение пантомagneзиевых ванн в комплексной медицинской реабилитации больных с метаболическим синдромом // *Вестн. восстановительной медицины*. 2014. № 4. С. 28–30.
 19. Лазарева В.А. Применение пантогематогена в комплексе лечения больных хроническим простатитом на курорте Белокуриха // Юбилейная науч.-практ. конф.: тезисы докладов. Барнаул, 2005. С. 202–204.
 20. Неймарк А.И., Александров В.В. Хронический простатит и его лечение с использованием продуктов пантового оленеводства. Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 1995. 58 с.
 21. Лебедев Н.Н., Некрасов В.И., Печенихина З.П., Суцевский В.И. Оздоровительно-профилактические медицинские технологии применения продуктов пантового оленеводства // *Перспективы развития восстановительной медицины в Сибирском регионе: Тезисы докладов Всерос. конф. Белокуриха*, 2009. С. 126.
 22. Суховершин А.В. Перспективы лечебно-профилактического использования продуктов пантового мараловодства в санаторной практике // *Курортные ведомости*. 2013. № 3 (78). С. 50–52.
- using antler red deer breeding products. *Consilium Medicum*, 2, 575–577. In Russ.
16. Kudryavskiy S.I. (2004). *The Use of an Aqueous Extract of Red Deer Antlers in Medical Rehabilitation*. Dr. Sci. (Med.) Thesis. Novosibirsk, 33 p. In Russ.
 17. Nesina I.A., Shakula A.V., Kulishova T.V., Ivleva G.P., Pavlov A.I. (2019). Evaluation of the panto-magnesium baths effectiveness for patients with dorsopathies and overweight. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*, 6, 45–50.
 18. Shakula A.V., Pushkarev E.P., Cherenkova M.A. (2014). The use of pantomagnesium baths in the comprehensive medical rehabilitation of patients with metabolic syndrome. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*, 4, 28–30.
 19. Lazareva V.A. (2005). The use of panto-hematogen in the comprehensive treatment of patients with chronic prostatitis at the Belokurikha resort (pp. 202–204). Anniversary research/practice conference. Barnaul. In Russ.
 20. Neymark A.I., Aleksandrov V.V. (1995). *Chronic Prostatitis And Its Treatment Using Antler Red Deer Breeding Products*. Barnaul, 58 p. In Russ.
 21. Lebedev N.N., Nekrasov V.I., Pechenikhina Z.P., Sushchevskiy V.I. (2009). Recreation and preventative medical technologies for the application of antler reindeer breeding products. Prospects for the development of rehabilitation medicine in the Siberian Region: Abstracts of reports of All-Russian conference. Belokurikha, 126 p. In Russ.
 22. Sukhovershin A.V. (2013). Prospects for the treatment and preventative use of antler red deer breeding products in sanatorium practice. *Resort Bulletin*, 3 (78), 50–52.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Несина Ирина Алексеевна — д-р мед. наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора.

Кулишова Тамара Викторовна — д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул).

Потеряева Елена Леонидовна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный научный сотрудник отдела гигиенических исследований ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора.

Смирнова Елена Леонидовна — д-р мед. наук, доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Несина И.А., Кулишова Т.В., Потеряева Е.Л., Смирнова Е.Л. Немедикаментозные программы реабилитации пациентов с абактериальными простатитами // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 2. С. 67–76.

ABOUT THE AUTHORS

Nesina Irina Alekseyevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher, Novosibirsk Research Institute of Hygiene.

Kulishova Tamara Viktorovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Outpatient Therapy and Medical Rehabilitation, Altai State Medical University (Barnaul).

Poteryaeva Elena Leonidovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Chief Researcher, Department of Hygienic Research, Novosibirsk Research Institute of Hygiene.

Smirnova Elena Leonidovna — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Emergency Medicine with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Nesina I.A., Kulishova T.V., Poteryaeva E.L., Smirnova E.L. (2020). Drug-free rehabilitation programs for patients with abacterial prostatitis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 67–76.

Оценка некоторых гормонально-метаболических показателей у женщин различных возрастных групп

Потеряева Е.Л.^{1,2}, Смирнова Е.Л.¹, Селятицкая В.Г.³, Галанова Ж.М.⁴, Несина И.А.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора

³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

⁴ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Новосибирской области» Министерства труда и социальной защиты РФ, Бюро № 28

Evaluation of certain hormonal and metabolic parameters in women of different age groups

Poteryaeva E.L.^{1,2}, Smirnova E.L.¹, Selyatitskaya V.G.³, Galanova Zh.M.⁴, Nesina I.A.^{1,2}

¹Novosibirsk State Medical University

²Novosibirsk Research Institute of Hygiene

³Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

⁴Main Bureau of Medical and Social Expertise in Novosibirsk, Bureau No. 28

АННОТАЦИЯ

Проведен анализ гормонально-метаболических показателей у женщин различных возрастных групп. Обследованы 122 женщины в возрасте от 21 года до 70 лет (средний возраст 41 ± 1.8 года). Всем женщинам проведено антропометрическое исследование, по результатам которого рассчитывали индекс массы тела и соотношение обхвата талии/обхват бедер. Лабораторное исследование включало: определение содержания в сыворотке крови глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, иммунореактивного инсулина, лептина, адипонектина, кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С). Выявлено, что увеличение возраста у женщин сопровождается повышением величин антропометрических показателей, что указывает на накопление подкожного и висцерального жира. Накопление жировой ткани и рост показателей артериального давления (АД) ассоциировано с гипертриглицеридемией, гиперлептинемией и снижением уровня ДГЭА-С. Результаты корреляционного анализа позволяют говорить о том, что процессы накопления избыточной массы тела и формирование ожирения у женщин с увеличением возраста связаны, по крайней мере частично, с нарушениями регуляции жирового обмена со стороны адипоцитокинов. Сочетание у пожилых женщин абдоминального ожирения, повышенного АД и гипертриглицеридемии — трех основных компонентов метаболического синдрома — свидетельствует о высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: метаболический синдром, жировой обмен, ожирение.

ABSTRACT

The analysis of hormonal and metabolic parameters in women of different age groups was carried out. 122 women aged 21 to 70 years were examined (the average age was 41 ± 1.8 years). All women underwent an anthropometric survey to calculate the body mass index and waist-to-hip ratio. The laboratory study included: determination of serum glucose, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, immunoreactive insulin, leptin, adiponectin, cortisol, and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S). It was revealed that the advance in age in women is accompanied by an

Поступила 18.02.2020
Принята 15.03.2020

*Автор, ответственный за переписку
Смирнова Елена Леонидовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: smelet@mail.ru

Received 18.02.2020
Accepted 15.03.2020

*Corresponding author
Smirnova Elena Leonidovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: smelet@mail.ru

increase in the values of anthropometric parameters, which testifies the accumulation of subcutaneous and visceral fat. The accumulation of adipose tissue and an increase in blood pressure (BP) was associated with hypertriglyceridemia, hyperleptinemia, and DHEA-S decrease. The results of the correlation analysis suggest that the processes of accumulation of excess body weight and the formation of obesity in women with aging are associated, at least partially, with disturbance of adipocytokine fat metabolism regulation. The combination of abdominal obesity, high BP and hypertriglyceridemia in older women being the three main components of the metabolic syndrome testifies to a high risk of cardiovascular diseases.

Keywords: metabolic syndrome, lipid metabolism, obesity.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время эпидемиологические исследования по оценке распространенности ожирения и метаболического синдрома проводятся во всех странах мира [1]. Эндокринно-метаболические аспекты избыточной массы тела и ожирения продолжают оставаться объектом пристального внимания исследователей разных специальностей в связи с его выраженным влиянием на качество жизни пациентов, в том числе женщин, во все возрастные периоды. Существуют определенные возрастные периоды более интенсивного накопления жировой ткани: препубертатный и пубертатный, активной репродуктивной деятельности (беременность с различными вариантами исходов) и менопаузы. Данные возрастные периоды характеризуются определенными морфологическими и функциональными особенностями. В любом из этих периодов ожирение может оказать неблагоприятное влияние на формирование, становление и функцию репродуктивной системы [2].

Гормонально-метаболические нарушения при ожирении сопровождаются инсулинорезистентностью и проявляются в снижении способности инсулина обеспечивать утилизацию глюкозы, подавлять продукцию глюкозы печенью. Гиперинсулинемия, характерная для ожирения, является одной из причин формирования артериальной гипертензии (за счет увеличения реабсорбции натрия) и гиперпродукции андрогенов поликистозными яичниками. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия играют существенную роль в патогенезе дислипидемий, которые являются факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС) и других атеросклеротических макрососудистых осложнений [3].

Эндокринно-метаболические особенности ожирения в возрастном аспекте исследованы недостаточно и продолжают оставаться объектом пристального внимания исследователей разных специальностей в связи с его значительным влиянием на качество и продолжительность жизни пациентов, а также трудовое долголетие [4, 5].

INTRODUCTION

Nowadays epidemiological studies to assess the prevalence of obesity and metabolic syndrome are being conducted in all countries all over the world [1]. Hormonal and metabolic aspects of overweight and obesity continue to be the subject of various field researchers' focus due to its pronounced impact on the quality of patients' life, including women during all age periods. There are certain age periods of more intense accumulation of adipose tissue: prepubertal and pubertal, of active reproductive activity (pregnancy with different outcomes) and menopause. These age periods are characterized by certain morphological and functional characteristics. In any of these periods obesity can have an adverse impact on formation, maturation and function of reproductive system [2].

Hormonal and metabolic disorders in obesity are accompanied by insulin resistance and manifest in the reduction of insulin ability to provide glucose utilization and suppress glucose production in the liver. Hyperinsulinemia being characteristic for obesity is one of the causes for the arterial hypertension development (due to increased sodium reabsorption) and hyperproduction of androgens by polycystic ovaries. Insulin resistance and hyperinsulinemia play a significant role in the pathogenesis of dyslipidemias which are the risk factors for ischemic heart disease (IHD) and other atherosclerotic macrovascular complications [3].

Endocrine and metabolic characteristics of obesity in the age aspect are insufficiently studied and continue to be the subject of various field researchers' focus due to its significant impact on the life quality and life expectancy in patients, as well as work life expectancy [4, 5].

Thus, the high prevalence of overweight and obesity and the low efficacy of treatment determine the high medical, social and economic importance of the disease and require further research on the pathogenesis of body weight growth and obesity with increasing age.

Таким образом, широкая распространенность избыточной массы тела и ожирения, низкая эффективность лечения определяют высокую медико-социальную и экономическую значимость заболевания и требуют дальнейших исследований патогенеза нарастания массы тела и ожирения с увеличением возраста.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ гормонально-метаболических показателей у женщин различных возрастных групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 122 женщины в возрасте от 21 года до 70 лет (средний возраст 41 ± 1.8 года), которые были распределены на три группы. В 1-ю группу включены 25 женщин (20.3 %), находящихся в первом периоде зрелого возраста (21–35 лет); средний возраст 27.9 ± 0.72 года. Во 2-ю группу вошли 73 женщины (60 %) во втором периоде зрелого возраста (36–55 лет); средний возраст 46.9 ± 0.66 года. В 3-ю группу включены 24 женщины (19.7 %) в пожилом возрасте (56–74 года); средний возраст 57.5 ± 0.21 года.

Всем женщинам проведено антропометрическое исследование. По данным антропометрии рассчитывали: индекс массы тела (ИМТ) ($\text{ИМТ (кг)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м})$) и соотношение обхвата талии (ОТ) к обхвату бедер (ОБ) ($\text{ОТ, см} / \text{ОБ, см}$).

Биохимическое исследование включало: определение содержания в сыворотке крови глюкозы, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Для измерения содержания гормонов в сыворотке крови использовали коммерческие наборы для иммуноферментного анализа: иммунореактивного инсулина (ИРИ) (нормативные величины 0.7–9.0 мкЕд/мл), лептина (нормативные величины 3.7–11.1 нг/мл), адипонектина (нормативные величины 8.3–13.9 мкг/мл), кортизола (нормативные величины 150–660 нмоль/л) и дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С).

Рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА (ИР НОМА) по формуле

$$\text{ИР НОМА} = \text{ИРИ (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22.5.$$

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). При статистической обработке полученных дан-

AIM OF THE RESEARCH

Analysis of hormonal and metabolic parameters in women of different age groups.

MATERIALS AND METHODS

122 women aged 21 to 70 (the average age 41 ± 1.8 years) were examined and divided into three groups. The 1st group included 25 women (20.3%) in 1st period of adulthood (21–35 years) with the average age 27.9 ± 0.72 years. The 2nd group included 73 women (60%) in 2nd period of adulthood (36–55 years) with the average age of 46.9 ± 0.66 years. The 3rd group included 24 older women (19.7%) (56–74 years) with the average age of 57.5 ± 0.21 years.

All women underwent an anthropometric survey. According to anthropometry the following parameters were calculated: body mass index (BMI) ($\text{BMI (kg)} = \text{body mass (kg)} / \text{height}^2 (\text{m})$) and ratio of the waist circumference (WC) to hips circumference (HC) (waist-to-hip ratio, cm).

Biochemical study included: determination of blood serum glucose, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL). Commercial kits for enzyme immunoassay were used to measure the hormone content in the blood serum: immunoreactive insulin (IRI) (normal values of 0.7–9.0 $\mu\text{U/ml}$), leptin (normal values of 3.7–11.1 ng/ml), adiponectin (normal values of 8.3–13.9 $\mu\text{g/ml}$), cortisol (normal values of 150–660 nmol/l) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S).

The insulin resistance index of HOMA (HOMA-IR) was counted according to the formula

$$\text{HOMA-IR} = \text{IRI } (\mu\text{U/ml}) \times \text{fasting glucose (mmol/l)} / 22.5.$$

Statistical processing of the results was performed using STATISTICA 6.0 software (StatSoft, USA). In the statistical analysis of the obtained data, the Kruskal-Wallis test was used for multiple comparisons; significance of differences between the average values in groups was evaluated using the Mann-Whitney test. The Pearson chi-squared (χ^2) test (for two groups with Yates' correction) was used to compare qualitative characteristics in groups. Correlation analysis was performed with Spirman's rank correlation coefficient (r). Changes in the dynamics of the same persons' indices were evaluated using the Wilcoxon signed-rank test.

ных применяли критерий Краскела — Уоллиса для множественного сравнения; достоверность различий между средними значениями показателей в группах оценивали при помощи критерия Манна — Уитни. Для сравнения качественных признаков в группах использовали критерий χ^2 Пирсона (для двух групп с поправкой Йейтса). Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмана (r). Изменение показателей у одних и тех же людей в динамике оценивали с применением непараметрического критерия Вилкоксона.

Вероятность справедливости нулевой гипотезы (p) принимали при 5% уровне значимости ($p < 0.05$). Величины параметров в табл. 1–5 представлены как средняя величина признака (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе антропометрических показателей установлено, что при одинаковой величине роста средние величины всех остальных показателей различались у женщин 1-й и 2-й, а также 1-й и 3-й возрастных групп. Между 2-й и 3-й возрастными группами женщин статистически значимых отличий выявлено не было, хотя по всем показателям отмечена тенденция к росту их величин от 2-й к 3-й возрастной группе.

Средняя величина ИМТ в 1-й возрастной группе женщин еще соответствует должной массе тела ($<25.0 \text{ кг/м}^2$), но находится на ее верхней границе. Во 2-й группе женщин средняя величина ИМТ соответствует избыточной массе тела, а в 3-й группе — ожирению. Согласно критериям IDF (Международной федерации диабета, 2005), учитывающим для выявления абдоминального ожирения величину обхвата талии ($<80 \text{ см}$ — нормативные значения), во 2-й и 3-й возрастных группах женщин констатировали наличие абдоминального ожирения. Данные представлены в табл. 1.

Следовательно, полученные результаты позволяют говорить о накоплении жировой ткани в абдоминальной области, что отражает не только отложение подкожного, но и висцерального жира. На это же указывает и величина ОТ/ОБ. Как видим из табл. 1, у женщин 2-й возрастной группы этот показатель был в 1.08, а у женщин 3-й возрастной группы — в 1.13 раза выше, чем у женщин 1-й возрастной группы.

В ходе исследования содержания в сыворотке крови обследованных женщин глюкозы и ин-

The probability concerning null hypothesis validity (p) was taken at a 5% significance value ($p < 0.05$). The values of the parameters in Tables 1–5 are presented as the average value of the sign (M) $\pm$ standard deviation (SD).

RESULTS AND DISCUSSION

During the comparative analysis of anthropometric parameters, it was found that with the same parameters of height the average values of all other parameters differed in women of the 1st and 2nd groups, as well as the 1st and 3rd age groups. There were no statistically significant differences between the 2nd and 3rd age groups of women, although for all parameters there was a tendency in their values to increase from the 2nd to the 3rd age group.

The average BMI in the 1st age group of women still corresponds to the reference body mass ($<25.0 \text{ kg/m}^2$) but it is on its upper limit. The average BMI value in the 2nd group corresponds to overweight, and in the 3rd group — to obesity. According to the criteria of the IDF (International Diabetes Federation, 2005) which takes into account the size of waist circumference ($<80 \text{ cm}$ — normative values) for detection of abdominal obesity — abdominal obesity was found in the 2nd and 3rd groups of women. The data are presented in Table 1.

Consequently, the results obtained suggest the accumulation of adipose tissue in the abdominal region, which reflects not only the deposition of subcutaneous but also visceral fat. The same is indicated by the waist-to-hip ratio. As presented in Table 1, females in the 2nd age group had 1.08, while females in the 3rd age group had 1.13 times higher values than females in 1st age group.

The study of the glucose and insulin as carbohydrate metabolism indicators in serum of examined women has showed that IRI in blood serum as well as fasting glucose concentration were higher in older women (group 3) than in women of mature age (group 1 and 2), but this differences between groups did not reach statistically significant values. Accordingly, the value of HOMA-IR did not change, although a clear trend to a higher index was noted from group 1 to group 2. However, in both the 2nd and 3rd age groups of women the average value of HOMA index did not exceed the borderline value ($>2.77 \text{ U}$) used to detect insulin resistance (Table 2).

Results concerning measurement in examined women of blood serum content of triglycerides and cholesterol as the parameters of lipid metabolism

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа антропометрических показателей у женщин разных возрастных периодов**Table 1.** Results of comparative analysis of anthropometric parameters in women of different age

Показатель Parameter	1-я группа / Group 1 (21–35 лет / years) (n = 25)	2-я группа / Group 2 (36–55 лет / years) (n = 73)	3-я группа / Group 3 (56–74 года / years) (n = 24)	p		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
Рост (см) Height (cm)	165.9 ± 1.4	164.5 ± 0.7	161.9 ± 1.2	1.000	0.079	0.131
Масса тела (кг) Body weight (kg)	68.2 ± 2.9	77.5 ± 1.7	81.4 ± 3.2	0.009	0.004	1.000
Обхват талии (см) Waist circumference (cm)	76.2 ± 2.3	87.3 ± 1.4	94.8 ± 2.5	0.001	0.001	0.050
Обхват бедер (см) Hip circumference (cm)	101.0 ± 2.2	106.9 ± 1.1	111.8 ± 2.2	0.023	0.001	0.221
Ширина плеч (см) Shoulder width (cm)	37.2 ± 0.8	38.2 ± 0.4	37.5 ± 0.5	0.771	1.000	1.000
Ширина таза (см) Pelvis width (cm)	29.2 ± 0.7	31.4 ± 0.4	32.0 ± 0.4	0.011	0.003	0.718
Обхват груди (см) Chest circumference (cm):						
верхний / upper	85.4 ± 1.4	92.6 ± 0.9	96.0 ± 1.7	0.001	0.001	0.377
нижний / lower	81.8 ± 1.6	89.1 ± 1.0	93.4 ± 1.7	0.001	0.001	0.169
Индекс массы тела (кг/м²) Body mass index (kg/m²)	24.72 ± 0.99	28.63 ± 0.60	31.08 ± 1.13	0.002	0.001	0.233
Отношение ОТ/ОБ (усл. ед.) Waist-to-hip ratio (arbitrary units)	0.75 ± 0.01	0.81 ± 0.01	0.85 ± 0.01	0.004	0.001	0.095

Примечание. ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер.

сулина — показателей, характеризующих углеводный обмен, установлено, что у женщин пожилого возраста (3-я группа) содержание ИРИ в сыворотке крови, а также концентрация глюкозы в крови натощак были выше, чем у женщин зрелого возраста (1-я и 2-я группа), однако эта разница не достигала статистически значимых различий между группами. Соответственно не менялась величина индекса инсулинорезистентности НОМА, хотя от 1-й ко 2-й группе отмечена выраженная тенденция в сторону более высокого показателя. Однако и во 2-й, и в 3-й возрастной группе женщин средняя величина индекса НОМА не превышала пограничного значения (>2.77 усл. ед.), используемого для выявления инсулинорезистентности (табл. 2).

Результаты измерения содержания в сыворотке крови обследованных женщин триглицеридов и холестерина — показателей, характеризующих липидный обмен, представлены в табл. 3. Наиболее выраженное отличие между группами

are provided in Table 3. The most pronounced difference between groups is revealed in the comparative analysis of content of triglycerides in blood serum. Thus, TG concentration in women of age group 2 and 3 was twice higher than in group 1. Higher values of TC concentration in blood serum of age groups 2 and 3 in comparison with group 1, and lower values of concentration of HDLC were registered, however they, like the concentration of glucose, did not reach statistically significant differences between the groups.

Adipose tissue plays a crucial role in the regulation of energy homeostasis, insulin sensitivity, glucose and lipid metabolism through the secretion of adipokines, including leptin and adiponectin. It is known that the secretion of leptin in females is 2 times higher than in males, which is due to the influence of sex hormones on its secretion (in estrogens — stimulatory, in androgens — inhibitory). A significant factor in the development of obesity,

Таблица 2. Показатели, характеризующие углеводный обмен, у женщин разных возрастных групп
Table 2. Carbohydrate metabolism in females of different age groups

Показатель Parameter	1-я группа / Group 1 (21–35 лет / years) (n = 25)	2-я группа / Group 2 (36–55 лет / years) (n = 73)	3-я группа / Group 3 (56–74 года / years) (n = 24)	p		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
ИРИ (мкЕд/мл) IRI (μU/ml)	2.72 ± 1.05	5.59 ± 0.88	4.91 ± 1.43	0.062	0.279	1.000
Глюкоза крови (ммоль/л) Glucose (mmol/l)	5.13 ± 0.14	5.53 ± 0.10	5.87 ± 0.30	0.109	0.072	1.000
Индекс НОМА (усл. ед.) HOMA index (arbitrary units)	0.71 ± 0.33	1.42 ± 0.23	1.49 ± 0.55	0.073	0.279	1.000

Примечание. ИРИ — иммунореактивный инсулин; НОМА — индекс инсулинорезистентности.
Note. IRI — immunoreactive insulin; HOMA — insulin resistance index.

выявлено при сравнительном анализе содержания триглицеридов в сыворотке крови женщин. Так, концентрация ТГ у женщин 2-й и 3-й возрастной группы была в 2 раза выше, чем у женщин 1-й группы. Регистрировались более высокие величины концентрации ОХС в сыворотке крови женщин 2-й и 3-й возрастной группы по сравнению с 1-й группой и более низкие величины концентрации холестерина ЛПВП, однако они, аналогично концентрации глюкозы, не достигли статистически значимых различий между группами.

Жировая ткань играет важнейшую роль в регуляции энергетического гомеостаза, чувствительности к инсулину, метаболизме глюкозы и липидов через секрецию адипокинов, в том числе лептина и адипонектина. Известно, что секреция лептина у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин, что обусловлено влиянием половых гормонов на его секрецию (у эстрогенов — стимулирующим, у андрогенов — тормозящим). Важным фактором при развитии ожирения, особенно его висцеральной формы, является утрата протективных механизмов адипонектина в отноше-

especially its visceral form, is the loss of the protective mechanisms of adiponectin in relation to the atherosclerotic changes development due to the reduction in its secretion.

When determining the content of adipose tissue hormones — leptin and adiponectin — in blood serum of women of different age groups, it was found that the content in women of the 2nd age group was 1.4 times, of the 3rd group — 1.9 times higher than in women of the 1st group (Table 4). It is noteworthy that the concentration of leptin in examined women even in the 1st group is higher than the normative values of this parameter (3.7–11.1 ng/ml), which is consistent with the data on the high prevalence of hyperleptinemia in the females of northern regions with overweight (88%) and obesity (100%).

This study found that the adiponectin serum concentration in women of the 2nd and 3rd age groups was lower than that in women of the 1st group, but this difference did not reach significant differences in the groups, herewith the parameter value was within the normative limits (8.3–13.9 μg/ml).

Таблица 3. Показатели, характеризующие липидный обмен, у женщин разных возрастных групп (ммоль/л)
Table 3. Parameters of lipid metabolism in females of different age groups (mmol/l)

Показатель Parameter	1-я группа / Group 1 (21–35 лет / years) (n = 25)	2-я группа / Group 2 (36–55 лет / years) (n = 73)	3-я группа / Group 3 (56–74 года / years) (n = 24)	p		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
ТГ / TG	1.05 ± 0.09	2.15 ± 0.49	2.06 ± 0.28	0.004	0.001	1.000
ОХС / TC	5.42 ± 0.22	6.24 ± 0.21	6.30 ± 0.26	0.219	0.112	1.000
ХС ЛПВП / HDLC	1.55 ± 0.11	1.43 ± 0.06	1.31 ± 0.08	0.702	0.244	1.000

Примечание. ТГ — триглицериды; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.
Note. TG — triglycerides; TC — total cholesterol; HDLC — high-density lipoprotein cholesterol.

нии развития атеросклеротических изменений, вследствие снижения его секреции.

При определении содержания гормонов жировой ткани — лептина и адипонектина — в сыворотке крови женщин разных возрастных групп установлено, что их содержание у женщин 2-й возрастной группы было в 1.4 раза, 3-й группы — в 1.9 раза выше, чем у женщин 1-й группы (табл. 4). Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация лептина у обследованных нами женщин даже 1-й группы выше, чем нормативные величины данного показателя (3.7–11.1 нг/мл), что согласуется с данными о высокой частоте гиперлептинемии у жительниц северных регионов с избыточной массой тела (88 %) и ожирением (100 %).

В ходе данного исследования выявлено, что концентрация адипонектина в сыворотке крови женщин 2-й и 3-й возрастных групп была ниже, чем у женщин 1-й группы, но эта разница не достигала достоверных различий в группах, при этом величина показателя находилась в пределах нормативных величин (8.3–13.9 мкг/мл).

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что развитие ожирения ассоциировано с гипoadипонектинемией. Выявлено, что у женщин наиболее важными факторами, влияющими на уровень адипонектина, являются возраст, отношение ОТ/ОБ, индекс НОМА, что позволяет сделать предположение о важной патогенетической роли адипонектина в развитии инсулинорезистентности. Низкий уровень адипонектина в сыворотке крови является ранним признаком развития нарушений коронарного кровотока и фактором риска развития ИБС, артериальной гипертензии, сахарного диабета.

Учитывая тот факт, что для ожирения характерны повышенный периферический клиренс кортизола и гиперфункция надпочечников, обуславливающая повышение продукции андрогенов, в работе изучены концентрации в сыворотке крови гормонов кортизола и ДГЭА-С у женщин зрелого и пожилого возраста (табл. 5). Результаты исследования показали, что средние значе-

Studies in recent years have shown that the development of obesity is associated with hypoadiponectinemia. It was revealed that in women, the most important factors affecting adiponectin level are age, waist-to-hip ratio, HOMA index, which allows us to make an assumption about an important pathogenetic role of adiponectin in the insulin resistance development. Low serum adiponectin level is an early sign of the development of coronary blood flow disorders and a risk factor for the development of IHD, arterial hypertension, diabetes mellitus.

Considering the fact that obesity is characterized by increased peripheral clearance of cortisol and hyperfunction of adrenal glands which causes the increased production of androgens, the concentrations of cortisol and DHEA-S in blood serum of mature and older women have been studied (Table 5). The results of the study showed that the average values of serum cortisol concentration in women of all age groups did not differ significantly. The analysis of individual cortisol levels in relation to normative values in females over 16 years of age (from 138 to 635 nmol/l) showed that 15 (60.0%) persons of the 1st age group, 30 (41.1%) of the 2nd age group and 9 (37.5%) of persons of the 3rd age group had cortisol levels exceeding the normative values.

At the same time, serum DHEA-S level was 2.2 times lower in women in the 2nd age group and 3.4 times lower in women of the 3rd age group than in women of the 1st group. The results obtained are consistent with scientific sources indicating that serum DHEA-S content depends on the woman's age, but is not related to the phase of the menstrual cycle, the presence or absence of menstrual function. The serum DHEA-S concentration was in accordance with the standard values in women of 1st age group (21–35 years) — from 0.37 to 5.0 µg/ml and the 2nd age group (36–55 years) — from 0.34 to 2.9 µg/ml, and in women of the 3rd age group (56–74 years) it was higher than the standard values — from 0.25 to 0.85 µg/ml. In women of the 3rd

Таблица 4. Содержание лептина и адипонектина в сыворотке крови у женщин разных возрастных групп
Table 4. Serum leptin and adiponectin in women of different age groups

Показатель Parameter	1-я группа / Group 1 (21–35 лет / years) (n = 25)	2-я группа / Group 2 (36–55 лет / years) (n = 73)	3-я группа / Group 3 (56–74 года / years) (n = 24)	p		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
Лептин (нг/мл) Leptin (ng/ml)	24.93 ± 3.41	34.77 ± 2.85	49.66 ± 7.11	0.011	0.003	0.092
Адипонектин (мкг/мл) Adiponectin (µg/ml)	10.20 ± 1.12	9.40 ± 0.93	9.36 ± 1.81	0.871	1.000	1.000

Таблица 5. Концентрация кортизола и ДГЭА-С в сыворотке крови у женщин разных возрастных групп
Table 5. Serum cortisol and DHEA-S concentrations in women of different age groups

Показатель Parameter	1-я группа / Group 1 (21–35 лет / years) (n = 25)	2-я группа / Group 2 (36–55 лет / years) (n = 73)	3-я группа / Group 3 (56–74 года / years) (n = 24)	p		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
Кортизол (нмоль/л) Cortisol (nmol/l)	714.1 ± 39.6	620.1 ± 26.0	642.6 ± 46.6	0.236	0.864	1.000
ДГЭА-С (мкг/мл) DHEA-S (µg/ml)	5.03 ± 0.85	2.31 ± 0.27	1.47 ± 0.32	0.001	0.001	0.041

Примечание. ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат.
 Note. DHEA-S — dehydroepiandrosterone sulfate.

ния концентрации кортизола в сыворотке крови женщин всех возрастных групп достоверно не различались. Анализ индивидуальных значений кортизола относительно нормативных значений у лиц женского пола старше 16 лет (от 138 до 635 нмоль/л) показал, что у 15 (60 %) женщин 1-й возрастной группы, 30 (41.1 %) — 2-й возрастной группы и 9 (37.5 %) женщин 3-й возрастной группы уровень кортизола превышал нормативные величины.

В то же время уровень сывороточного ДГЭА-С у женщин 2-й возрастной группы был в 2.2 раза, а у женщин 3-й возрастной группы — в 3.4 раза ниже, чем у женщин 1-й группы. Полученные результаты соответствуют сведениям из научных источников, в которых указывается, что содержание ДГЭА-С в сыворотке крови зависит от возраста женщины, но не связано с фазой менструального цикла, наличием или отсутствием менструальной функции. Концентрация ДГЭА-С в сыворотке крови соответствовала нормативным величинам у женщин 1-й возрастной группы (21–35 лет) — от 0.37 до 5.0 мкг/мл и 2-й возрастной группы (36–55 лет) — от 0.34 до 2.9 мкг/мл, а у женщин 3-й возрастной группы (56–74 года) была выше нормативных величин — от 0.25 до 0.85 мкг/мл. У женщин 3-й возрастной группы уровень ДГЭА-С в сыворотке крови в 1.7 раза превышал возрастные нормативные показатели.

Проведен корреляционный анализ связи величин расчетных антропометрических показателей, таких как ИМТ и отношение ОТ/ОБ, с величинами гормонально-биохимических показателей у женщин разных возрастных групп (табл. 6).

В группе женщин 1-го периода зрелого возраста (21–35 лет) были выявлены достоверные положительные связи ИМТ с ТГ, лептином и отрицательная связь с адипонектином. С отношением ОТ/ОБ достоверных корреляционных свя-

age group, the serum DHEA-S level was 1.7 times higher than the standard age parameters.

Correlation analysis of calculated anthropometric indicators such as BMI and waist-to-hip ratio with hormonal and biochemical parameters in women of different age groups was performed (Table 6).

In the group of young adult women (21–35 years), significant positive correlation of BMI with TG, leptin and negative correlation with adiponectin were revealed. There were no significant correlative relationships of hormonal and metabolic parameters with the waist-to-hip ratio.

Therefore, it can be said that in young women, investigated adipose tissue hormones — leptin and adiponectin (adipocytokines) — participate in the regulation of body weight accumulation processes in ontogenesis due to the increase in the weight of predominantly subcutaneous adipose tissue. The presence of positive correlation of BMI with serum concentration of TG, as the main transport form of fatty acids in the body, indicates the same.

The largest number of statistically significant correlations was revealed in the group of women of 2nd period of adulthood (36–55 years): BMI with glucose, IRI, leptin, and negative correlations with HDLC level; waist-to-hip ratio with glucose, IRI, leptin, and negative correlations with HDLC level. In this group of women all statistically significant correlations of hormonal and biochemical parameters with body mass index are duplicated by similar correlations with waist-to-hip ratio value which characterizes accumulation of abdominal fat, including visceral fatty tissue, metabolically more active tissue than hypodermic one. It plays an important role in development of type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension and atherosclerosis.

Negative correlations of the studied anthropometric parameters, namely waist-to-hip ratio and

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа связи расчетных антропометрических показателей (ИМТ, ОТ/ОБ) с гормонально-метаболическими показателями у женщин разных возрастных групп**Table 6.** Results of correlation analysis of calculated anthropometric values (BMI, waist-to-hip ratio) with hormonal and metabolic parameters in women of different age groups

Показатель / Parameter	ИМТ / BMI		ОТ/ОБ WC/HC	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>Первый период зрелого возраста (21–35 лет) / The 1st period of mature age (21–35 years)</i>				
ИРИ (мкЕд/мл) / IRI (μU/ml)	0.05	0.8220	–0.01	0.9506
Лептин (нг/мл) / Leptin (ng/ml)	0.74	<0.0001	0.38	0.0715
Глюкоза (ммоль/л) / Glucose (mmol/l)	0.13	0.5530	0.19	0.3951
ТГ (ммоль/л) / TG (mmol/l)	0.43	0.0362	0.21	0.3433
Холестерин ЛПВП (ммоль/л) / HDLC (mmol/l)	–0.26	0.2142	–0.38	0.0734
Адипонектин (мкг/мл) / Adiponectin (μg/ml)	–0.93	0.0025	–0.66	0.1562
<i>Второй период зрелого возраста (36–55 лет) / The 2nd period of mature age (36–55 years)</i>				
ИРИ (мкЕд/мл) / IRI (μU/ml)	0.32	0.0072	0.45	0.0001
Лептин (нг/мл) / Leptin (ng/ml)	0.52	<0.0001	0.43	0.0003
Глюкоза (ммоль/л) / Glucose (mmol/l)	0.35	0.0031	0.28	0.0215
ТГ (ммоль/л) / TG (mmol/l)	0.07	0.5848	0.09	0.4599
Холестерин ЛПВП (ммоль/л) / HDLC (mmol/l)	–0.28	0.0186	–0.24	0.0568
Адипонектин (мкг/мл) / Adiponectin (μg/ml)	–0.09	0.6849	0.11	0.5902
<i>Пожилой возраст (56–74 года) / Older age (56–74 years)</i>				
ИРИ (мкЕд/мл) / IRI (μU/ml)	0.15	0.5104	0.32	0.1537
Лептин (нг/мл) / Leptin (ng/ml)	0.19	0.3973	0.29	0.2091
Глюкоза (ммоль/л) / Glucose (mmol/l)	0.17	0.4608	0.41	0.0648
ТГ (ммоль/л) / TG (mmol/l)	0.30	0.1912	0.35	0.1209
Холестерин ЛПВП (ммоль/л) / HDLC (mmol/l)	–0.06	0.8121	–0.42	0.0552
Адипонектин (мкг/мл) / Adiponectin (μg/ml)	–0.44	0.2715	–0.72	0.0454

Примечание. ИРИ — иммунореактивный инсулин; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.
 Note. IRI — immunoreactive insulin; TG — triglycerides; HDLC — high-density lipoprotein cholesterol.

зей гормонально-биохимических показателей выявлено не было.

Следовательно, можно говорить о том, что у молодых женщин исследованные гормоны жировой ткани — лептин и адипонектин (адипоцитокينات) — принимают участие в регуляции процессов накопления массы тела в онтогенезе, обусловленных увеличением массы преимущественно подкожной жировой ткани. Об этом же свидетельствует наличие положительной корреляционной связи ИМТ с концентрацией в сыворотке крови ТГ — основной транспортной формы жирных кислот в организме.

В группе женщин 2-го периода зрелого возраста (36–55 лет) выявлено наибольшее количество статистически значимых корреляционных связей: ИМТ с глюкозой, ИРИ, лептином и отрицательная корреляционная связь с уровнем ХС ЛПВП; ОТ/ОБ с глюкозой, ИРИ, лептином и отрицательная корреляционная связь с уров-

BMI, with the level of adiponectin and cholesterol were revealed in group of women of older age (56–74 years).

Thus, in our view, the correlation analysis results demonstrate effective leptin and adiponectin regulatory action on lipometabolism in the 1st period of mature age, that contributes to maintenance of women's BMI at the level of standard parameters.

The results of the analysis of correlative relationships between calculated anthropometric and hormonal-biochemical parameters in women of the 2nd period of adulthood, on the one hand, make it possible to state the weakening of adiponectin regulatory role, and, on the other hand, to state the possible development of relative resistance of a hypothalamus to the central action of leptin while its level in blood being elevated in women of this group. Development of leptin resistance, perhaps,

нем ХС ЛПВП. В данной группе женщин все статистически значимые корреляционные связи гормонально-биохимических показателей с индексом массы тела дублируются аналогичными корреляционными связями с величиной отношения ОТ/ОБ, которое характеризует накопление абдоминального жира, включая висцеральную жировую ткань, метаболически более активную, чем подкожная жировая ткань, и играющую важную роль в развитии сахарного диабета 2-го типа, дислипидемий, гипертензии и атеросклероза.

В группе женщин пожилого возраста (56–74 года) были выявлены отрицательные корреляционные связи исследованных антропометрических показателей, а именно отношения ОТ/ОБ и ИМТ, с уровнем адипонектина и холестерина.

Таким образом, результаты корреляционного анализа, на наш взгляд, свидетельствуют об эффективном регуляторном действии лептина и адипонектина на жировой обмен в 1-м периоде зрелого возраста, что способствует поддержанию ИМТ женщин на уровне нормативных значений.

Результаты корреляционного анализа связей расчетных антропометрических и гормонально-метаболических показателей у женщин 2-го периода зрелого возраста, с одной стороны, позволяют говорить об ослаблении регуляторной роли адипонектина, а с другой — о возможном развитии относительной резистентности гипоталамуса к центральному действию лептина на фоне высокого его уровня в крови женщин данной группы. Развитие лептинорезистентности, возможно, приводит к существенным нарушениям липидного обмена на фоне формирования инсулинорезистентности. Об этом свидетельствуют выявленные положительные корреляционные связи ИМТ женщин этой группы с концентрациями ИРИ и глюкозы.

У женщин пожилого возраста результаты корреляционного анализа связей расчетных антропометрических и гормонально-биохимических показателей позволяют говорить о развитии существенных нарушений в механизмах регуляции липидного обмена. При этом выявленная отрицательная корреляционная связь между величинами отношения ОТ/ОБ и концентрацией адипонектина в сыворотке крови у женщин данной возрастной группы свидетельствует о развитии ожирения, связанного с гипoadипонектинемией, и позволяет рассматривать ожирение в пожилом возрасте как ключевой фактор кардиоваскулярного риска.

leads to significant disturbances in lipid metabolism together with insulin resistance formation. The revealed in women of this group positive correlational relationships of BMI with IRI and glucose concentration testifies to it.

In women of advanced age the correlation analysis of the relationships between calculated anthropometric and hormonal and biochemical parameters in women make it possible to state the development of significant disturbances in the lipid metabolism regulatory mechanisms. At the same time, the revealed negative correlational relationship between waist-to-hip ratio and concentration of adiponectin in blood serum in women of this age group testifies to the development of obesity associated with hypoadiponectinemia and allows to consider obesity at advanced age as a key risk factor for cardiovascular disease.

CONCLUSION

Comparative assessment of anthropometric, hemodynamic and hormonal and metabolic parameters revealed that among women of advanced age (56–74 years) overweight was registered in 25%, obesity — in 62.5%; among women of two mature age periods (21–35 and 36–55 years) — in 28 and 36.9% and 16 and 33% respectively.

An advance in the age in women is followed by an increase in anthropometric parameters (body mass, BMI, WC, HT, waist-to-hip ratio), that evidences of accumulation of subcutaneous and visceral fat. Accumulation of fatty tissue and increase in parameters of the arterial blood pressure (BP) is associated with hypertriglyceridemia, hyperleptinemia and decrease in the DHEA-S level.

The significant differences between groups in the content of glucose, TC, HDLC, IRI, adiponectin, cortisol in blood serum were not established.

Results of the correlation analysis indicate that processes of overweight accumulation and obesity development in women are connected with age advance, at least partially, with disturbances of lipid metabolism regulation from the side of adipocytokines. The association of abdominal obesity, high BP and hypertriglyceridemia in older women — being three main components of metabolic syndrome — makes it possible to state the high risk of cardiovascular diseases.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнительной оценке антропометрических, гемодинамических и гормонально-метаболических показателей у женщин зрелого и пожилого возрастов выявлено, что среди женщин пожилого возраста (56–74 года) избыточная масса тела регистрировалась у 25 %, ожирение — у 62.5 %; среди женщин двух периодов зрелого возраста (21–35 и 36–55 лет) — у 28 и 36.9 % и 16 и 33 % соответственно.

Увеличение возраста у женщин сопровождается ростом величин антропометрических показателей (массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ), что указывает на накопление подкожного и висцерального жира. Накопление жировой ткани и увеличение показателей артериального давления (АД) ассоциировано с гипертриглицеридемией, гиперлептинемией и снижением уровня ДГЭА-С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цанова И.А., Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания // Рус. мед. журн. 2017. № 11. С. 785–789.
2. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Ожирение и репродуктивная функция // Трудный пациент. 2011. Т. 9, № 8–9. С. 21–24.
3. Николаенко Л.А., Алехин Д.И., Николаенко Е.С. Постменопауза, метаболический синдром и ИБС (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 3. С. 117–121.
4. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему // Ожирение и метаболизм. 2016. Т. 13, № 1. С. 3–8.
5. Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Обухов В.Г. Метаболический синдром у женщин с разными типами ожирения // Вестн. НГУ. 2011. Т. 9, № 2. С. 36–43.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Потеряева Елена Леонидовна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный научный сотрудник отдела гигиенических исследований ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора.

Смирнова Елена Леонидовна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Селятицкая Вера Георгиевна — д-р биол. наук, профессор, заместитель директора по научно-организационной работе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск).

Галанова Жанна Марковна — канд. мед. наук, руководитель Бюро медико-социальной экспертизы № 28 ФКУ «Главное бюро медико-социальной экс-

По содержанию в сыворотке крови глюкозы, ОХС, ХС ЛПВП, ИРИ, адипонектина, кортизола достоверных различий между группами не установлено.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что процессы накопления избыточной массы тела и формирование ожирения у женщин с увеличением возраста связаны, по крайней мере частично, с нарушениями регуляции жирового обмена со стороны адипоцитов. Сочетание у пожилых женщин абдоминального ожирения, повышенного АД и гипертриглицеридемии — трех основных компонентов метаболического синдрома — позволяет говорить о высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Tsanova I.A., Sharonova L.A., Verbovoy A.F. (2017). Metabolic syndrome and cardiovascular diseases. *Russian Medical Journal*, 11, 785–789. In Russ.
2. Grigorian O.R., Andreeva E.N. (2011). Obesity and reproductive function. *Difficult Patient*, 9 (8–9), 21–24.
3. Nikolayenko L.A., Alekhin D.I., Nikolayenko E.S. (2015). Postmenopause, metabolic syndrome and coronary heart disease (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*, 21 (3), 117–121. In Russ.
4. Razina A.O., Achkasov E.E., Runenko S.D. (2016). Obesity: the modern approach to the problem. *Obesity and Metabolism*, 13 (1), 3–8. In Russ.
5. Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Obukhov V.G. (2011). Metabolic syndrome at women with different types of obesity. *Bulletin of Novosibirsk State University*, 9 (2), 36–43.

ABOUT THE AUTHORS

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

Smirnova Elena Leonidovna — Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Professor, Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology Department, Novosibirsk State Medical University.

Selyatitskaya Vera Georgiyevna — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Deputy Director for Scientific and Organizational Work, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk).

Galanova Zhanna Markova — Cand. Sci. (Med.), Head, Bureau of Medical and Social Expertise No. 28, Main Bureau of Medical and Social Expertise in Novosibirsk Region.

Nesina Irina Alekseyevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology Department, Novosibirsk State

пертизы по Новосибирской области» Министерства труда и социальной защиты РФ.

Несина Ирина Алексеевна — д-р мед. наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела гигиенических исследований ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора.

Образец цитирования: Потеряева Е.Л., Смирнова Е.Л., Селятицкая В.Г., Галанова Ж.М., Несина И.А. Оценка некоторых гормонально-метаболических показателей у женщин различных возрастных групп // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 2. С. 77–88.

Medical University; Leading researcher, Department of Hygiene Research, Novosibirsk Research Institute of Hygiene.

Citation example: Poteryaeva E.L., Smirnova E.L., Selyatitskaya V.G., Galanova Zh.M., Nesina I.A.(2020). Evaluation of certain hormonal and metabolic parameters in women of different age groups. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 77–88.

Эндогенные ингибиторы синтеза оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией

Стафеев А.Н.¹, Логвиненко Н.И.¹, Терешков П.П.², Мельник А.В.³, Астраков С.В.³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

³ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25» (Новосибирск)

Endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis in patients with bronchial asthma associated with arterial hypertension

Stafeev A.N.¹, Logvinenko N.I.¹, Tereshkov P.P.², Melnik A.V.³, Astrakov S.V.³

¹Novosibirsk State Medical University

²Chita State Medical Academy

³City Clinical Hospital No. 25 (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

С целью изучения уровня эндогенных ингибиторов оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) обследовали 288 пациентов: 96 — с БА, 96 — с АГ и 96 — с БА + АГ. Асимметричный диметиларгинин (ADMA), симметричный диметиларгинин (SDMA), N-монометил L-аргинин (NMMA) и L-аргинин определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, суммарный оксид азота — фотометрическим методом. Выявлено, что коморбидное течение бронхиальной астмы и артериальной гипертензии характеризуется достоверным увеличением сывороточных концентраций ADMA, SDMA и NMMA, имеющих достоверные корреляционные связи с уровнем оксида азота крови. Снижение концентрации эндогенных ингибиторов оксида азота в данной когорте больных может представлять перспективную фармакологическую задачу.

Ключевые слова: бронхиальная астма, артериальная гипертензия, оксид азота, ADMA, NMMA, SDMA, коморбидность.

ABSTRACT

288 patients were examined to study the level of endogenous inhibitors of nitric oxide in patients with bronchial asthma (BA) associated with arterial hypertension (AH): 96 patients — with BA, 96 patients — with AH and 96 patients — with BA + AH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA), N-monomethyl L-arginine (NMMA) and L-arginine determined by method of high-performance liquid chromatography, total nitric oxide — by photometric method. It is revealed that the comorbid course of bronchial asthma and arterial hypertension is characterized by a significant increase in serum concentration of ADMA, SDMA and NMMA having significant correlation with blood nitric oxide level. Decrease in concentration of endogenous inhibitors of nitric oxide in this cohort of patients can represent a perspective pharmacological task.

Keywords: bronchial asthma, arterial hypertension, nitric oxide, ADMA, NMMA, SDMA, comorbidity.

Поступила 12.12.2019
Принята 21.01.2020

*Автор, ответственный за переписку
Стафеев Александр Николаевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: alek-stafeev@yandex.ru

Received 12.12.2019
Accepted 21.01.2020

*Corresponding author
Stafeev Aleksandr Nikolayevich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: alek-stafeev@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Одна из актуальных проблем современного здравоохранения — рост числа больных с бронхообструктивной патологией в целом и бронхиальной астмой (БА) в частности [1]. БА встречается среди всех возрастных категорий. При этом количество людей, страдающих бронхиальной астмой, в мире достигло уже 300 млн чел. и продолжает расти [2].

Другой серьезной проблемой здравоохранения является артериальная гипертензия (АГ). АГ — одна из основных причин смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний. АГ выступает в качестве предиктора атеросклеротического поражения сосудов, являясь при этом основной причиной острого нарушения мозгового кровообращения. По данным многочисленных скрининговых исследований, проведенных как в Российской Федерации, так и во многих других странах мира, гипертоническая болезнь признана пандемией, а ее распространенность в России достигает 39–40 % [3].

В настоящее время внимание исследователей все больше привлекается к проблеме коморбидности [4]. В современной медицинской практике достаточно часто встречается сочетанное течение бронхиальной астмы и артериальной гипертензии [2]. В частности, по данным ретроспективного исследования, проведенного нами у пациентов, госпитализированных по поводу бронхиальной астмы, наиболее распространенным среди коморбидных заболеваний являлась артериальная гипертензия (65.7 %).

Коморбидность сопровождается более выраженной эндотелиальной дисфункцией как универсальной реакцией организма на развитие патологических состояний. В то же время оксид азота (NO) является одной из ключевых молекул-маркеров дисфункции эндотелия [5–8]. Оксид азота принимает участие в целом ряде физиологических процессов [5]. Низкие сывороточные концентрации NO ассоциированы с атеросклерозом, нарушениями углеводного обмена, инфарктом миокарда, гипертонической болезнью и др. [5, 9–11].

Процесс синтеза NO представляет собой сложную цепочку окислительно-восстановительных реакций, с участием ряда кофакторов и коферментов. Субстратом для синтеза NO служит аминокислота L-аргинин, которая под действием синтаз оксида азота в присутствии тетрагидробиоптерина, никотинамидадениндинуклеотидфосфата, флавин-адениндинуклеотида превращается в L-цитруллин и молекулу NO.

INTRODUCTION

One of the urgent problems of modern health care is the growing number of patients with broncho-obstructive pathology in general and bronchial asthma (BA) in particular [1]. BA occurs among all age categories. Meanwhile, the number of people suffering from bronchial asthma in the world has already reached 300 million people and continues to grow [2].

Other major concern of public health is arterial hypertension (AH). AH is one of the leading causes of mortality from cardiovascular diseases. AH acts as a predictor of atherosclerotic vascular lesions, being a main cause of acute cerebrovascular accident. According to numerous screening studies conducted both in the Russian Federation and in many other countries of the world, hypertension is recognized as a pandemic, and its prevalence in Russia reaches 39–40% [3].

Nowadays the attention of researchers is increasingly drawn to the problem of comorbidity [4]. The associated course of bronchial asthma and arterial hypertension occurs rather often in modern medical practice [2]. In particular, according to our retrospective study of patients hospitalized for bronchial asthma, arterial hypertension was the most common among comorbid diseases (65.7%).

Comorbidity is followed by a more pronounced endothelial dysfunction as a universal reaction of the body to development of pathological conditions. At the same time, nitric oxide (NO) is one of the key molecular markers of endothelial dysfunction [5–8]. Nitric oxide takes part in number of physiological processes [5]. Low serum NO concentrations are associated with atherosclerosis, disturbances of carbohydrate metabolism, myocardial infarction, hypertension etc. [5, 9–11].

The process of NO synthesis is a complex chain of redox reactions, involving a number of cofactors and coenzymes. The substrate for NO synthesis is L-arginine amino acid which is converted into L-citrulline and NO molecule under the action of nitric oxide synthetases in the presence of tetrahydrobiopterine, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, flavine adenine dinucleotide. L-citrulline subsequently is reduced to L-arginine in the ornithine cycle. Enzyme NO synthetase in a human body is represented in 3 forms: neuronal (nNOS), inducible (iNOS) and endothelial (eNOS) [5, 12].

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis [5, 13, 14]. Formation of ADMA, N-monomethyl L-argi-

L-цитруллин впоследствии восстанавливается до L-аргинина в орнитинном цикле. Фермент NO-синтетаза в организме человека представлен 3 формами: нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS) [5, 12].

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) — это эндогенный ингибитор синтеза оксида азота [5, 13, 14]. Образование ADMA, N-монометила L-аргинина (NMMA) и симметричного диметиларгинина (SDMA) происходит в результате протеолиза белков, содержащих метилированный аргинин. Сначала под действием аргинин-метилтрансферазы типа 1 (PRMT-1) или метилтрансферазы типа 2 (PRMT-2) образуется NMMA. Затем из NMMA под действием PRMT-1 синтезируется молекула ADMA, а под действием PRMT-2 происходит образование SDMA. Наиболее изученным ингибитором NO-синтазы является ADMA, в то время как роль NMMA и SDMA к настоящему моменту изучена недостаточно, хотя по результатам некоторых исследований показана их взаимосвязь со снижением NO сыворотки [13–16].

ADMA по данным многочисленных исследований является фактором риска артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, атеросклероза, лёгочной гипертензии, фибрилляции предсердий, инсульта, заболеваний периферических артерий, сахарного диабета и хронической сердечной недостаточности [5, 13, 15–21]. Кроме того, при повышении концентрации ADMA и NMMA образуются активные формы кислорода, такие как супероксид анион и пероксинитрит, которые снижают биодоступность NO [13].

Несколько исследований продемонстрировали, что введение ADMA здоровым добровольцам приводит к эндотелиальной дисфункции, повышению сосудистого сопротивления и артериального давления, а также к снижению сердечного выброса. У пациентов с бронхиальной астмой выявлены высокие концентрации ADMA, SDMA и низкие значения L-аргинина, что указывает на их важную роль в заболеваниях дыхательных путей вследствие метаболизма NO [13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение уровня эндогенных ингибиторов оксида азота у больных бронхиальной астмой, коморбидной с артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25» г. Новосибирска. Обследовано 288 чел., из которых сформировано три группы: пациенты с бронхи-

nine (NMMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) occurs as a result of proteolysis of the proteins containing methylated arginine. First, NMMA is formed under the influence of arginine-methyltransferase of type 1 (PRMT-1) or methyltransferase of type 2 (PRMT-2). Then the ADMA molecule is synthesized from NMMA under the influence of PRMT-1, and the formation of SDMA under the influence of PRMT-2 takes place. The most studied NO synthetase inhibitor is ADMA while the role of NMMA and SDMA today is studied insufficiently, though some researches have shown their relationship with a decrease in serum NO [13–16].

According to numerous studies, ADMA is a risk factor for arterial hypertension, coronary heart disease, atherosclerosis, pulmonary hypertension, atrial fibrillation, stroke, diseases of peripheral arteries, diabetes mellitus and chronic heart failure [5, 13, 15–21]. Besides, increasing concentration of ADMA and NMMA produce active forms of oxygen, such as superoxide anion and peroxynitrite which reduce bioavailability NO [13].

Several studies have shown that administration of ADMA to healthy volunteers leads to endothelial dysfunction, increased vascular resistance and arterial blood pressure, as well as decreased cardiac output. ADMA, SDMA high concentrations and low values of L-arginine were revealed in patients with bronchial asthma, which indicates their important role in diseases of respiratory tract owing to NO metabolism [13].

AIM OF THE RESEARCH

Investigation of the level of nitric oxide endogenous inhibitors in patients with bronchial asthma comorbid with arterial hypertension.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted on the basis of Novosibirsk City Clinical Hospital No. 25. 288 persons were examined, of which three groups were formed: patients with bronchial asthma ($n = 96$), with arterial hypertension ($n = 96$), and with bronchial asthma comorbid with arterial hypertension ($n = 96$). Groups were comparable in age and gender. The average age ($Me \{ Q 25\%; Q 75\% \}$) of patients with bronchial asthma was 52.0 years {45; 61}; with arterial hypertension — 56.5 years {46.8; 61.0}; with comorbid pathology — 60 years {55.0; 63.0}.

Blood for research was collected in test tubes with a coagulation activator. The received material was centrifuged at 3000 rpm within

альной астмой ($n = 96$), с артериальной гипертензией ($n = 96$) и с их сочетанным течением ($n = 96$). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст ($Me \{Q 25 \%; Q 75 \%\}$) пациентов с бронхиальной астмой составил 52.0 года {45; 61}; с артериальной гипертензией — 56.5 года {46.8; 61.0}; с коморбидной патологией — 60 лет {55.0; 63.0}.

Кровь для исследований забиралась в пробирки с активатором свертывания. Полученный материал центрифугировали при 3000 об./мин в течение 15 мин, сыворотку помещали в пластиковые пробирки, немедленно замораживали и хранили при температуре -20°C . ADMA, SDMA и NMMA определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Анализ осуществлялся на хроматографе Irica (Japan), с флуорометрическим детектором Hitachi MPF-4, использовали реактивы фирмы SIGMA.

Суммарный оксид азота (NOx) определялся фотометрическим методом. Использовались реактивы фирмы R & D Systems. Метод основан на ферментном превращении нитрата в нитрит под действием нитратредуктазы.

Для статистического анализа полученных данных использовалась программа STATISTICA 12.5 (StatSoft). Вариационные ряды тестировались на нормальность с использованием критерия Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Полученные результаты были обработаны с помощью критериев Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни и рангового метода Спирмена. Описательная статистика представлена медианой (Me) с межквартильными интервалами { $Q 25 \%; Q 75 \%$ }. Достоверность различий оценивалась как статистически значимая при p менее 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования выявлены различия в сывороточных концентрациях ADMA. У пациентов с сочетанной патологией значения ADMA на 44–50 % выше, чем в группах АГ и БА. При этом достоверных различий между группами сравнения не выявлено (табл. 1). Кроме того, повышение уровня ADMA достоверно ассоциировано с курением (1.14 {0.9; 1.28} мкмоль/л против 1.04 {0.78; 1.33} ($p = 0.04$)) и сахарным диабетом (1.23 {1.01; 1.47} мкмоль/л против 1.05 {0.78; 1.25} мкмоль/л ($p = 0.0024$)). Не было выявлено достоверных различий в уровнях ADMA в зависимости от пола ($p = 0.84$), что согласуется с литературными данными [13, 15].

При анализе корреляционных взаимосвязей ранговым методом Спирмена выявлены взаимос-

15 min, serum was placed in plastic test tubes, immediately frozen and stored at a temperature of -20°C . ADMA, SDMA and NMMA were determined by high-performance liquid chromatography. The analysis was carried out on the Irica (Japan) chromatograph, with Hitachi MPF-4 fluorometric detector, using SIGMA reagents.

Total nitric oxide (NOx) was determined by photometric method. R & D Systems reagents were used. The method is based on enzymatic conversion of nitrate into nitrite under the influence of nitrate reductase.

STATISTICA v. 12.5 (StatSoft) was used for statistical analysis of the obtained data. Variation series were tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. The received results were processed by means of the Kruskal-Wallis method, Mann-Whitney test and Spearman's rank correlation coefficient. Descriptive statistics is represented by a median (Me) with interquartile intervals { Q of 25%; Q 75%}. The significance of differences was estimated as statistically significant at p less than 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

Differences in ADMA serum concentrations were revealed during the study. In patients with comorbid pathology, ADMA value were 44–50% higher, than in the AH and BA groups. At the same time, no significant differences between groups of comparison were revealed (Table 1). Besides, an increase in the ADMA level is reliably associated with smoking (1.14 {0.9; 1.28} $\mu\text{mol/l}$ against 1.04 {0.78; 1.33} ($p = 0.04$)) and diabetes mellitus (1.23 {1.01; 1.47} $\mu\text{mol/l}$ against 1.05 {0.78; 1.25} $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0.0024$)). Significant differences in the ADMA levels were revealed depending on the gender ($p = 0.84$) which is consistent with the literature data [13, 15].

When analyzing the correlation relationships using the Spearman's rank correlation coefficient, we revealed relationships ($p < 0.05$) between the ADMA level (0.24), age, body mass index (0.20), glomerular filtration rate (GFR) according to CKD EPI (–0.25).

SDMA and NMMA should currently be referred as potential inhibitors of nitric oxide, as their influence on nitric oxide synthesis still remains to be investigated [5, 14]. Nevertheless, there are separate reports on the inhibiting properties of SDMA and NMMA, and more often these properties are associated with competitive interaction with ac-

вязи ($p < 0.05$) уровня ADMA с возрастом (+0.24), индексом массы тела (+0.20), скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD EPI (–0.25).

SDMA и NMMA в настоящее время следует относить к потенциальным ингибиторам оксида азота, так как их влияние на синтез оксида азота еще предстоит изучить [5, 14]. Тем не менее отдельные сообщения об ингибирующих свойствах SDMA и NMMA уже есть, и чаще эти свойства связывают с конкурентным взаимодействием с активными центрами NO-синтетаз [13, 14]. Сложности в изучении роли SDMA и NMMA добавляет и то, что при их повышении чаще всего возрастают и концентрации ADMA [14].

В нашем исследовании в отношении SDMA прослеживается динамика, сходная с ADMA. Также отмечается его достоверное повышение в группе коморбидной патологии (см. табл. 1). С величиной скорости клубочковой фильтрации установлена очень слабая корреляционная взаимосвязь: -0.18 ($p < 0.05$). Не выявлено значимых изменений в зависимости от наличия сахарного диабета ($p = 0.12$), курения ($p = 0.09$) и пола ($p = 0.24$).

tive centers of NO synthetases [13, 14]. Difficulties in studying the role of SDMA and NMMA are also added by the fact that with an increase in their concentration, most often the ADMA concentrations increase as well [14].

SDMA dynamics similar to that of ADMA is observed in present study. Also its significant increase in group of comorbid pathology is registered (see Table 1). A very weak correlation relationship is established with the glomerular filtration rate: -0.18 ($p < 0.05$). No significant changes, depending on existence of diabetes mellitus ($p = 0.12$), smoking ($p = 0.09$) and gender, are revealed ($p = 0.24$).

Serum NMMA is represented by rather low concentrations. According to the results of our study, the significant difference between the studied groups was established. There is a very weak correlation with the ADMA level: 0.16 ($p < 0.05$). With increase in NMMA, no association with diabetes mellitus (DM) of type 2 ($p = 0.13$), gender ($p = 0.65$) and smoking ($p = 0.06$) was registered.

L-arginine is amino-acid substrate for NO synthesis. According to the results of comparison

Таблица 1. Уровни исследованных показателей, мкмоль/л
Table 1. Levels of the studied indicators, $\mu\text{mol/l}$

Показатель / Indicator	АГ / АН	БА / ВА	АГ + БА / АН + ВА
ADMA	0.92 {0.77; 1.125}	0.89 {0.77; 1.01}	1.34 {1.18; 1.48}
Попарное сравнение (критерий Краскела — Уоллиса) Pairwise comparison (the Kruskal-Wallis method)	БА и коморбидность / BA and comorbidity АГ и коморбидность / AH and comorbidity БА и АГ / BA and AH		$p = 0.0001^*$ $p = 0.0001^*$ $p = 0.2473$
SDMA	0.76 {0.62; 0.93}	0.69 {0.59; 0.87}	0.92 {0.82; 1.04}
Попарное сравнение (критерий Краскела — Уоллиса) Pairwise comparison (the Kruskal-Wallis method)	БА и коморбидность / BA and comorbidity АГ и коморбидность / AH and comorbidity БА и АГ / BA and AH		$p = 0.0001^*$ $p = 0.0009^*$ $p = 0.0830$
NMMA	0.29 {0.22; 0.35}	0.23 {0.18; 0.3}	0.34 {0.20; 0.49}
Попарное сравнение (критерий Краскела — Уоллиса) Pairwise comparison (the Kruskal-Wallis method)	БА и коморбидность / BA and comorbidity АГ и коморбидность / AH and comorbidity БА и АГ / BA and AH		$p = 0.0001^*$ $p = 0.0039^*$ $p = 0.0038^*$
L-аргинин / L-arginine	40.2 {37.5; 43.0}	41.6 {37.3; 47.7}	41.85 {37.2; 45.7}
Попарное сравнение (критерий Краскела — Уоллиса) Pairwise comparison (the Kruskal-Wallis method)	БА и коморбидность / BA and comorbidity АГ и коморбидность / AH and comorbidity БА и АГ / BA and AH		$p = 0.8852$ $p = 0.0509$ $p = 0.0883$
Суммарный оксид азота / Total nitric oxide	22.5 {17.8; 27.3}	24.9 {20.1; 30.5}	19.65 {15.7; 23.15}
Попарное сравнение (критерий Краскела — Уоллиса) Pairwise comparison (the Kruskal-Wallis method)	БА и коморбидность / BA and comorbidity АГ и коморбидность / AH and comorbidity БА и АГ / BA and AH		$p = 0.0001^*$ $p = 0.0833$ $p = 0.0941$

* Уровень значимости $p < 0.05$.
Significance level $p < 0.05$.

NMMA в сыворотке крови представлен достаточно низкими концентрациями. По результатам нашего исследования установлено достоверное различие между исследуемыми группами. Имеется очень слабая корреляционная связь с уровнем ADMA: $+0.16$ ($p < 0.05$). Не отмечено ассоциации сахарного диабета типа 2 ($p = 0.13$), пола ($p = 0.65$) и курения ($p = 0.06$) с повышением NMMA.

L-аргинин — аминокислотный субстрат для синтеза NO. По результатам сравнения концентрации L-аргинина в исследуемых группах достоверно не отличались, что говорит о том, что дефицит субстрата не являлся непосредственной причиной дефицита NO.

Уровень суммарного оксида азота достоверно снижен в группе коморбидной патологии (см. табл. 1). Кроме того, с дефицитом оксида азота ассоциированы сахарный диабет (19.5 мкмоль/л { 16.1 ; 21.5 } против 22.5 мкмоль/л { 18.0 ; 28.3 }) и курение 19.7 мкмоль/л { 17.2 ; 25.1 } против 23.1 мкмоль/л { 18.4 ; 29.0 }.

Выявлены достоверно значимые корреляционные связи между уровнями ADMA и SDMA, ADMA и ADMA, NMMA и NOx, SDMA и NOx (табл. 2).

В настоящее время известно, что высокие концентрации эндогенных ингибиторов оксида азота ассоциированы с неблагоприятными исходами. Предстоит определить, приводят ли сниженные уровни ADMA, SDMA и NMMA к уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний и улучшению их исхода [5, 13, 15, 21]. До сих пор большая часть наших знаний о потенциальных методах лечения, связанных со снижением ADMA, SDMA и NMMA при конкретных заболеваниях, основана на исследованиях на животных. Влияние уровней ADMA на различные звенья патогенеза требует дальнейших исследова-

of L-arginine concentrations in the studied groups did not differ significantly, which indicates that the substrate deficiency was not a direct cause of NO deficiency.

The level of total nitric oxide was significantly reduced in the group of comorbid pathology (see Table 1). Besides, diabetes mellitus (19.5 $\mu\text{mol/l}$ { 16.1 ; 21.5 } against 22.5 $\mu\text{mol/l}$ { 18.0 ; 28.3 }), and smoking (19.7 $\mu\text{mol/l}$ { 17.2 ; 25.1 } against 23.1 $\mu\text{mol/l}$ { 18.4 ; 29.0 }), are associated with the deficiency of nitric oxide.

Significant correlations between ADMA and SDMA, ADMA and ADMA, NMMA and NOx, SDMA and NOx levels were revealed (see Table 2).

Nowadays it is known that high concentrations of endogenous nitric oxide inhibitors are associated with adverse outcomes. It is to be determined whether decreased levels of ADMA, SDMA and NMMA reduce risk of cardiovascular diseases and improve their outcome [5, 13, 15, 21]. So far, much of the knowledge of potential methods of treatment, associated with decrease in ADMA, SDMA and NMMA in specific diseases, is based on animal studies. The effect of ADMA levels on different components of pathogenesis requires further research. Thus, further study of endogenous nitric oxide inhibitors is a promising region of interest.

CONCLUSION

The association of bronchial asthma with arterial hypertension leads to the NO-ADMA-NO system disorder, deficiency of nitric oxide and, as a consequence, more pronounced endothelial dysfunction compared to patients without comorbidity. In addition, SDMA and NMMA levels significantly increase, requiring further study. Taking into account the worse prognosis with an increase in ADMA, a reduction in the levels of endogenous

Таблица 2. Корреляционные связи между исследуемыми показателями

Table 2. Correlations between the studied indicators

Показатель Indicator	ADMA	SDMA	NMMA	L-аргинин L-arginine	NOx
ADMA	1.000	0.5985*	0.163263*	-0.037945	-0.331*
SDMA	0.598*	1.000	0.114421	-0.001628	-0.178*
NMMA	0.163*	0.114421	1.000	-0.023741	0.067
L-аргинин L-arginine	-0.038	-0.001628	-0.023741	1.0000	0.070
NOx	-0.331*	-0.178*	0.067	0.070	1.000

* Уровень значимости $p < 0.05$.

Significance level $p < 0.05$.

ний. Таким образом, дальнейшее изучение эндогенных ингибиторов оксида азота представляет собой перспективную область исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание бронхиальной астмы с артериальной гипертензией приводит к нарушению в системе NO — ADMA — NO, дефициту оксида азота и, как следствие, более выраженной эндотелиальной дисфункции в сравнении с больными без коморбидности. Кроме того, достоверно повышаются уровни SDMA и NMMA, что требует дальнейшего изучения. Принимая во внимание худший прогноз при повышении ADMA, снижение уровней

nitric oxide inhibitors in this cohort of patients, may present a promising clinical-pharmacological objective.

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

эндогенных ингибиторов оксида азота в данной когорте больных может представлять перспективную клинико-фармакологическую задачу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2018. URL: <http://www.ginasthma.com>. Дата обращения: 25.04.2020.
2. Шаханов А.В. Клиническое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью: Дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2017.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Рос. кардиол. журн. 2006. № 4 (60). С. 45–50.
4. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность // Лечащий врач. 2013. № 8. С. 78.
5. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
6. Лямина С.В., Ребров А.П., Лямина Н.П., Сенчихин В.Н. Диагностически значимые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных молодого возраста с артериальной гипертензией // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007. Т. 6, № 3. С. 59–65.
7. Kumar R., Kohli S., Mishra A. et al. Interactions between the genes of vasodilatation pathways influence blood pressure and nitric oxide level in hypertension // Am. J. Hypertens. 2015. Vol. 28 (2). P. 239–247. doi: 10.1093/ajh/hpu130.
8. Белозеров В.К., Рубанова М.П., Вебер В.Р. и др. Эндотелийзависимая вазодилатация и состояние стенки сонной артерии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 2. С. 16.
9. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Можаяева И.В., Гармаш О.Ю. Участие биохимических систем в патогенезе эндотелиальной дисфункции // Совр. проблемы науки и образования. 2019. № 2. С. 143.
10. Радайкина О.Г., Власов А.П., Мышкина Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульяновский медико-биологический журн. 2018. № 4. С. 8–17.
11. Brinkmann S.J., de Boer M.C., Buij N., van Leeuwen P.A. Asymmetric dimethylarginine and critical ill-

REFERENCES

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Retrieved April 25, 2004 from <http://www.ginasthma.com>
2. Shahanov A.V. (2017). Clinical significance of polymorphism of NOS1 and NOS3 and nitric oxide genes in patients with bronchial asthma and hypertension: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Ryazan, 2017. In Russ.
3. Shalnova S.A., Balanova Y.A., Konstantinov V.V. (2006). Arterial hypertension: prevalence, awareness, administration of antihypertensive drugs and effectiveness of treatment among the population of the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*, 4 (60), 45–50. In Russ.
4. Vertkin A.L., Scotnikov A.S. (2013). Comorbidity. *Attending Physician*, 8, 78. In Russ.
5. Kuznik B.I. (2010). *Cellular and Molecular Mechanisms of Regulation of Hemostasis in Norm and Pathology*. Express Publishing House: Chita. In Russ.
6. Lyamina S.V., Rebrov A.P., Lyamina N.P., Senchichin V.N. (2007). Diagnostic significant markers of endothelial dysfunction in patients of young age with arterial hypertension. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*, 6 (3), 59–65. In Russ.
7. Kumar R., Kohli S., Mishra A. et al. (2015). Interactions between the genes of vasodilatation pathways influence blood pressure and nitric oxide level in hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 28 (2), 239–247. doi: 10.1093/ajh/hpu130.
8. Belozarov V.K., Rubanova M.P., Weber V.R. et al. (2014). Endothelium-dependent vasodilation and carotid artery wall condition. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 13 (2), 16. In Russ.
9. Dzugkoyev S.G., Dzugkoyeva F.S., Margiyeva O.I., Mozhayeva I.V., Garmash O.Yu. (2019). The participation of biochemical systems in the pathogenesis of endothelial dysfunction. *Modern Science and Education*, 2, 143. In Russ.
10. Radaykina O.G., Vlasov A.P., Myshkina N.A. (2018). Role of endothelial dysfunction in the cardiovascular system pathology. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*, 4, 8–17.
11. Brinkmann S.J., de Boer M.C., Buijs N., van Leeuwen P.A. (2014). Asymmetric dimethylarginine and criti-

- ness// Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2014. Vol. 17. P. 90–97.
12. Leiper J., Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases // *Cardiovasc. Res.* 1999. Vol. 43. P. 542–548.
 13. Tain Y.L., Hsu C.N. Toxic dimethylarginines: asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) // *Toxins (Basel)*. 2017. Vol. 9 (3). pii: E 92. doi: 10.3390/toxins9030092.
 14. Родионов Р.Н., Блохин И.О., Галагудза М.М., Шляхто Е.В., Лентц С.Р. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // *Артериальная гипертензия*. 2008. Т. 14, № 4. С. 306–314.
 15. Kielstein J.T., Salpeter S.R., Bode-Boeger S.M., Cooke J.P., Fliser D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function — A meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016. Vol. 21 (9). P. 2446–2451.
 16. Schlesinger S., Sonntag S.R., Lieb W., Maas R. Asymmetric and symmetric dimethylarginine as risk markers for total mortality and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11 (11): e0165811. doi: 10.1371/journal.pone.0165811.
 17. Jacobi J., Tsao P.S. Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: Limits of variation or variation limits? A systematic review // *Am. J. Nephrol.* 2018. Vol. 28 (2). P. 224–237.
 18. Zoccali C., Bode-Böger S., Mallamaci F. et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study // *Lancet*. 2011. Vol. 358 (9299). P. 2113–2117.
 19. Bode-Böger S.M., Scalera F., Ignarro L.J. The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio // *Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 114 (3). P. 295–306.
 20. Kielstein J.T., Veldink H., Martens-Lobenhoffer J. et al. SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26 (1). P. 324–328.
 21. Liu X., Xu X., Shang R., Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease // *Nitric Oxide*. 2018. Vol. 78. P. 113–120. doi: 10.1016/j.niox.2018.06.004.
 - cal illness. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 17, 90–97.
 12. Leiper J., Vallance P. (1999). Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc. Res.*, 43, 542–548.
 13. Tain Y.L., Hsu C.N. (2017). Toxic dimethylarginines: asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel)*, 9 (3), pii: E 92. doi: 10.3390/toxins9030092.
 14. Rodionov R.N., Blokhin I.O., Galagudza M.M., Shlyakhto E.V., Lentz S.R. (2008). The emerging role of asymmetric dimethylarginine in cardiovascular diseases. *Arterial Hypertension*, 14 (4), 306–314.
 15. Kielstein J.T., Salpeter S.R., Bode-Boeger S.M., Cooke J.P., Fliser D. (2006). Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function — A meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 21 (9), 2446–2451.
 16. Schlesinger S., Sonntag S.R., Lieb W., Maas R. (2016). Asymmetric and symmetric dimethylarginine as risk markers for total mortality and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE*, 11 (11): e0165811. doi: 10.1371/journal.pone.0165811.
 17. Jacobi J., Tsao P.S. (2008). Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: Limits of variation or variation limits? A systematic review. *Am. J. Nephrol.*, 28 (2), 224–237.
 18. Zoccali C., Bode-Böger S., Mallamaci F. et al. (2001). Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*, 358 (9299), 2113–2117.
 19. Bode-Böger S.M., Scalera F., Ignarro L.J. (2007). The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacol. Ther.*, 114 (3), 295–306.
 20. Kielstein J.T., Veldink H., Martens-Lobenhoffer J. et al. (2011). SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 26 (1), 324–328.
 21. Liu X., Xu X., Shang R., Chen Y. (2018). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide*, 78, 113–120. doi: 10.1016/j.niox.2018.06.004.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стафеев Александр Николаевич — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Логвиненко Надежда Ивановна — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Терешков Павел Петрович — канд. мед. наук, заведующий лабораторией Клиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Мельник Алексей Владимирович — заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25» (Новосибирск).

ABOUT THE AUTHORS

Stafeev Aleksandr Nikolayevich — Post-graduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Logvinenko Nadezhda Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Tereshkov Pavel Petrovich — Cand. Sci. (Med.), Head Clinical Laboratory, Chita State Medical Academy.

Melnik Aleksey Vladimirovich — Deputy Chief Doctor for Therapeutic Care, City Clinical Hospital No. 25 (Novosibirsk).

Astrakov Sergey Victorovich — Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, City Clinical Hospital No. 25 (Novosibirsk).

Астраков Сергей Викторович — д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25» (Новосибирск).

Образец цитирования: Стафеев А.Н., Логвиненко Н.И., Терешков П.П., Мельник А.В., Астраков С.В. Эндогенные ингибиторы синтеза оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 2. С. 89–97.

Citation example: Stafeev A.N., Logvinenko N.I., Tereshkov P.P., Melnik A.V., Astrakov S.V. (2020). Endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis in patients with bronchial asthma associated with arterial hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 89–97.



Генетическая предрасположенность к формированию рубцов при акне

Немчанинова О.Б.¹, Черникова Е.В.¹, Максимова Ю.В.¹, Решетникова Т.Б.¹, Спицына А.В.¹, Максимов В.Н.^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Genetic predisposition to the formation of acne scars

Nemchaninova O.B.¹, Chernikova E.V.¹, Maksimova Yu.V.¹, Reshetnikova T.B.¹, Spitsyna A.V.¹, Maksimov V.N.^{1, 2}

¹Novosibirsk State Medical University

²Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Обзор литературы посвящен ассоциациям молекулярно-генетических маркеров с процессом образования рубцов у пациентов с акне. С учетом высокой распространенности заболевания и долгосрочных негативных эстетических последствий проблема постакне представляется очень актуальной. Однако обнаружение надежных прогностических маркеров повышенного риска формирования рубцов на фоне акне остается на сегодняшний день нерешенной задачей. В обзоре рассмотрено большинство современных публикаций с результатами анализа ассоциации молекулярно-генетических маркеров с рубцами постакне, из которых следует, что изучение генетических аспектов формирования рубцов у пациентов с акне находится практически на самом начальном этапе. Отсутствие эффективных средств профилактики и лечения рубцов постакне обуславливает необходимость дальнейшего поиска.

Ключевые слова: рубец, келоид, акне, ген, полиморфизм, однонуклеотидный полиморфизм.

ABSTRACT

The paper presents a literature review on the associations of molecular genetic markers with scar formation in patients with acne. Given the high prevalence of the disease and long-term negative aesthetic consequences, the problem of post-acne is very relevant. However, the detection of reliable prognostic markers of an increased risk of scar formation due to acne is remaining an unsolved problem. The paper reviews most recent publications devoted to the analysis of molecular genetic markers with post-acne scars and concluded that the study of the genetic aspects of scar formation in patients with acne is almost at the initial stage. The lack of effective means for the prevention and treatment of acne scars necessitates a further search.

Keywords: scar, keloid, acne, gene, polymorphism, single nucleotide polymorphism.

Акне (*acne vulgaris*, обыкновенные угри) — хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи

Acne (*acne vulgaris*, or common acne) is a chronic inflammatory disease characterized by open or closed comedones and inflammatory skin lesions in the form of papules, pustules, nodes. Acne

Поступила 10.12.2019
Принята 25.01.2020

*Автор, ответственный за переписку
Черникова Евгения Васильевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: evchernikova@mail.ru

Received 10.12.2019
Accepted 25.01.2020

*Corresponding author
Chernikova Evgeniya Vasilievna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: evchernikova@mail.ru

в виде папул, пустул, узлов. Это самое распространенное хроническое заболевание кожи, которое встречается у 40–50 % пациентов второго и третьего десятилетия жизни, при этом до 80–85 % случаев фиксируется у пациентов подросткового возраста [1, 2]. В то же время в последние годы отмечается рост заболеваемости поздними формами акне, диагностируемыми чаще у женщин в возрастном интервале 25–45 лет [3, 4].

Возможными последствиями акне могут быть атрофические, гипертрофические и келоидные рубцы. Рубцы постакне, пожизненно сопровождая больных, вызывают серьезные психологические расстройства.

Клиническая форма, размер рубца постакне и степень выраженности дефекта не всегда коррелируют с тяжестью кожного патологического процесса. Рубцы могут возникать даже при легком варианте течения заболевания. Образование атрофического рубца после угревой сыпи является самым распространенным явлением и отмечается более чем у 80 % пациентов с акне легкой и средней степени тяжести [5]. Тем не менее относительно мало известно о патофизиологии рубцов от вульгарных угрей.

Недавнее исследование распространенности и факторов риска появления рубцов постакне показало, что более всего на формирование рубцов влияют степень тяжести патологического процесса, длительность периода времени между началом заболевания и стартом медикаментозной терапии, а также развитие рецидива заболевания. Так, у пациентов с тяжелыми формами вульгарных угрей вероятность развития рубцов в 3.4–6.8 раза выше, чем у пациентов с менее тяжелыми формами [2].

Патофизиологические пути реализации механизмов рубцевания находятся в процессе изучения. В проведенном в 2018 г. крупномасштабном исследовании I. Carlván et al. [6] с помощью профилирования экспрессии генов и иммуногистохимического анализа изучали атрофические рубцы в разные периоды их формирования, чтобы определить молекулярные и клеточные пути, которые позволят разработать новые методы профилактики рубцевания при акне. Анализ экспрессии генов и иммуногистохимический анализ показали очень сходный иммунный ответ в 48-часовых папулах независимо от склонности к рубцеванию (повышенное количество Т-клеток, нейтрофилов и макрофагов). Однако в 3-недельных папулах иммунный ответ сохранялся только у пациентов со склонностью к рубцеванию и характеризовался значительным

is the most common chronic skin disease that occurs in 40–50% of patients in the second and third decades of life, with up to 80–85% of cases recorded in adolescent patients [1, 2]. At the same time, in recent years there has been an increase in the incidence of adult forms of acne, diagnosed more often in women in the age range of 25–45 years [3, 4].

Possible consequences of acne may be atrophic, hypertrophic, and keloid scars. Acne scars, accompanying patients for life, cause severe psychological distress.

The clinical form, post-acne scar size and severity of the defect do not always correlate with the severity of the pathological skin process. Scars can occur even with a mild course of the disease. The formation of an atrophic scar after acneiform rash is the most common complication that affects more than 80% of patients with mild to moderate acne [5]. Nevertheless, researchers know relatively little about the pathophysiology of scars from acne vulgaris.

A recent study of post-acne scar prevalence and risk factors has shown that the severity of the pathological process, the length of time between the onset of the disease and the start of drug therapy, and the development of relapse of the disease influence the formation of scars most of all. So, in patients with severe forms of acne vulgaris, the probability of scarring is 3.4–6.8 times higher than in patients with less severe forms [2].

Pathophysiological scarring mechanisms are under study. I. Carlván et al. [6] in 2018 performed large-scale research using gene expression profiling and immunohistochemistry of atrophic scars. They studied scars at different time points of their formation to identify the molecular and cellular pathways that allow developing new methods for acne scarring prevention. Gene expression and immunohistochemistry analysis showed a very similar immune response in 48-hour papules, regardless of the tendency to scarring (increased number of T-cells, neutrophils and macrophages). However, in 3-week-old papules, the immune response persisted only in patients with a tendency to scarring and was characterized by significant B-cell infiltrate. Another important difference was a temporary decrease in the sebaceous glands markers related to lipid metabolism. There was a decrease in the 48-hour papules in non-scar-prone patients with subsequent normalization of parameters after three weeks. On the contrary, in patients with a tendency to scarring, a sharp decrease in the level

В-клеточным инфильтратом. Еще одно важное отличие — временное снижение уровня маркеров сальных желез, связанных с метаболизмом липидов — наблюдалось в 48-часовых папулах у пациентов без склонности к рубцеванию с последующей нормализацией показателей через 3 нед. Напротив, у пациентов со склонностью к рубцеванию резкое снижение уровня этих маркеров сохранялось в папулах и через 3 нед, что свидетельствует о необратимом разрушении структур сальной железы после воспалительного ремоделирования у пациентов этой категории. Авторы сделали следующие выводы: длительно существующие папулы при акне характеризуются В-клеточным инфильтратом; существует связь между продолжительностью и тяжестью воспаления и изменением структур сальных желез, что приводит к образованию атрофических рубцов при акне [6].

Рубцов при акне можно избежать, если лечение начинается рано, а выбранный метод терапии соответствует степени тяжести заболевания и оказывается эффективным. Оценка риска развития рубцов постакне у конкретного пациента является важным этапом выбора терапии. На основе анализа литературы по клиническим факторам риска развития рубцов после акне и опроса специалистов по лечению акне был разработан способ оценки риска развития атрофических рубцов при угревой сыпи у молодых людей с чувствительностью 82 % и специфичностью 43 %. Он включает в себя четыре фактора риска: тяжелое течение акне, длительность акне, семейная история атрофических рубцов от угревой сыпи и индивидуальный ответ организма на какое-либо повреждение, если такое было в анамнезе. Это дает дихотомический результат: более низкий или более высокий риск развития рубцов. В клинической практике этот инструмент может помочь выявлять пациентов с риском атрофического или других видов рубцевания и определять их потребность в раннем и максимально эффективном лечении угревой болезни [7, 8].

Проспективное исследование взаимосвязи между первичными (папулы, пустулы, комедоны) и вторичными (атрофические рубцы, поствоспалительная эритема и поствоспалительная гиперпигментация) поражениями в течение 6 месяцев ($n = 32$) показало, что почти все рубцы возникли на месте вторичных поражений из поствоспалительных эритематозных пятен или на месте поствоспалительной гиперпигментации, которые, в свою очередь, сформировались на месте

of these markers persisted in papules after three weeks, which indicates irreversible destruction of the sebaceous gland structures after inflammatory remodelling in patients of this category. The researchers made the following conclusions: long-existing papules with acne are characterized by B-cell infiltrate; there is a relationship between the duration and severity of inflammation and structural changes in the sebaceous glands, which lead to the formation of atrophic scars in acne [6].

Acne scars can be avoided if treatment begins early, and the chosen method of therapy corresponds to the severity of the disease and is effective. An assessment of the risk of post-acne scars in a particular patient is an essential step in the choice of therapy. Based on the analysis of the research literature on clinical risk factors for post-acne scarring and a survey of acne treatment specialists, a method was developed to assess the risk of atrophic scars in acne in young people, with a sensitivity of 82% and a specificity of 43 %. It includes four risk factors: severity of acne, duration of acne, family history of atrophic acne scars, and the body's response to any damage if there is a history of acne. This gives a dichotomous result: a lower or higher risk of scarring. In clinical practice, this tool can help identifying patients at risk of atrophic or other types of scarring and determine their need for early and most effective treatment of acne [7, 8].

A prospective study of primary (papules, pustules, comedones) and secondary (atrophic scars, post-inflammatory erythema and post-inflammatory hyperpigmentation) lesions over six months ($n = 32$) showed that almost all scars developed at the site of secondary lesions from post-inflammatory erythematous macules or post-inflammatory hyperpigmentation which, in turn, formed at the site of papules (83%) or developed (only 17%) directly from papules and pustules bypassing the stage of post-inflammatory erythema or hyperpigmentation. The duration of papules has been a critical risk factor for scarring. Consequently, patients with post-inflammatory erythema and hyperpigmentation have an increased risk of scarring [9].

Hypertrophic scars and keloids are not only a cosmetic problem. Being combined with the subjective sensations (increased sensitivity, pain, burning, and itching in case of keloid scarring), they significantly affect the patients' quality of life. Quite a lot of studies have been conducted on hypertrophic scars and keloids, but mechanisms of their forma-

папулы (83 %) либо (всего 17 %) развивались непосредственно из папул и пустул, минуя стадию поствоспалительной эритемы или гиперпигментации. Длительность существования папул была ключевым фактором риска рубцевания. Следовательно, повышенный риск рубцевания имеют пациенты с поствоспалительными эритемой и гиперпигментацией [9].

Гипертрофические рубцы и келоиды являются не только косметической проблемой. В сочетании с субъективными ощущениями (повышенной чувствительностью, болью, жжением и зудом в случае келоидного рубцевания) они значительно влияют на качество жизни пациентов. Проведено достаточно много исследований гипертрофических рубцов и келоидов, но механизмы их формирования еще окончательно не установлены, а стратегии профилактики и лечения остаются неудовлетворительными.

Известно, что келоидные и гипертрофические рубцы при акне являются результатом хронического воспаления в ретикулярном слое дермы, сопровождающегося увеличением количества аномальных фибробластов, новообразованием кровеносных сосудов и гиперпродукцией и нарушением процессов ремоделирования межклеточного матрикса (ECM) с повышенной экспрессией коллагена I и III типов [10].

Образование рубцовой ткани включает три фазы, которые следуют в определенной временной последовательности: воспалительную, пролиферативную и фазу ремоделирования [11]. Основные структурные единицы, активные воспалительную и пролиферативную фазу — фибробласты, эндотелий капилляров, трансформирующий фактор роста (TGF) β_1 и β_2 , тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и эпидермальный фактор роста (EGF). Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который продуцируется эпидермальными клетками, выступает в качестве положительного регулятора ангиогенеза. Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) являются эндогенными ингибиторами матриксных металлопротеиназ (MMP). Таким образом, повышенные уровни TIMP предположительно связаны с гипертрофическим образованием рубцов. Фактор некроза опухоли α (TNF- α) представляет собой воспалительный цитокин, продуцируемый моноцитами и макрофагами во время воспалительной фазы. Известно, что этот цитокин вызывает деградацию коллагена и способствует минимизации чрезмерного рубцевания [12].

tion has not yet been fully established, while prevention and treatment strategies remain unsatisfactory.

It is known that keloid and hypertrophic scars in acne are the result of chronic inflammation in the reticular layer of the dermis, accompanied by an increase in abnormal fibroblasts number, vascularization, hyperproduction and impaired processes of the extracellular matrix (ECM) remodelling with increased expression of collagen types I and III [10].

The formation of scar tissue includes three phases that go in a certain time sequence: inflammatory, proliferative, and remodelling phase [11]. The main structural units of the active inflammatory and proliferative phases are fibroblasts, capillary endothelium, transforming growth factor (TGF) β_1 and β_2 , platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor (IGF-1) and epidermal growth factor (EGF). Vascular endothelial growth factor (VEGF) which is produced by epidermal cells acts as a positive regulator of angiogenesis. Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) are endogenous inhibitors of matrix metalloproteinases (MMP). Thus, elevated TIMP levels are presumably associated with hypertrophic scarring. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) is an inflammatory cytokine produced by monocytes and macrophages during the inflammatory phase. It is known that this cytokine causes collagen degradation and minimizes excessive scarring [12].

In the remodelling phase, the excess extracellular matrix is degraded, and type III collagen, being an immature form of collagen, is replaced by mature type I collagen. It is believed that TGF- β_3 plays a leading role in this process. Also, members of MMP family have a significant effect on the ECM degradation and remodelling, and mediate the degradation of collagen I and III types, reducing inflammation and neutralizing the effects of chemokines [13].

Decorin is a proteoglycan component of dermal connective tissue. It binds to type I collagen fibrillae and affects TGF- β . By binding and neutralising TGF- β , decorin reduces the stimulatory effect of TGF- β on the synthesis of collagen, fibronectin and glycosaminoglycan. Decorin levels decrease in keloids and hypertrophic scars, and its anti-fibrotic properties draw attention to it as a possible therapeutic agent [14, 15].

The role of periostin (extracellular matrix protein) is also actively discussed, the level of which is

В фазе ремоделирования избыточный межклеточный матрикс деградирует, и коллаген типа III, незрелая форма коллагена, замещается на зрелый коллаген типа I. Полагают, что в этом процессе TGF- β 3 играет ведущую роль. Также представители семейства ММР оказывают существенное влияние на деградацию и ремоделирование ЕСМ и опосредуют деградацию коллагенов I и III типов, уменьшая воспаление и нейтрализуя эффекты хемокинов [13].

Декорин является протеогликановым компонентом кожной соединительной ткани, который связывается с коллагеновыми фибриллами I типа и влияет на TGF- β . Связывая и нейтрализуя TGF- β , декорин снижает стимулирующее действие TGF- β на синтез коллагена, фибронектина и гликозаминогликана. Уровень декорина уменьшается при келоидах и гипертрофированных рубцах, а его антифиброзные свойства привлекают внимание к нему как возможному терапевтическому средству [14, 15].

Также активно обсуждается роль периостина (белка внеклеточного матрикса), уровень которого резко повышен при гипертрофических рубцах и келоидах по сравнению с нормальными тканями [16, 17].

Провоспалительные факторы, такие как интерлейкины IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли альфа, активируются в келоидных тканях, что говорит о том, что у пациентов с келоидами повышена экспрессия провоспалительных генов в коже. Это может способствовать хроническому воспалению, которое, в свою очередь, может вызывать инвазивный рост келоидов, хотя по результатам исследования, которое было проведено в Турции (90 чел. в основной и 30 в контрольной группе), полиморфные варианты *TNF- α* (-308 G/A) и *IL-1 β* (-511 C/T) оказались не связаны с предрасположенностью к угревой сыпи, рубцеванию после акне или тяжестью акне [18]. Возможно, вклад этих отдельных полиморфизмов в развитие изучаемых фенотипов не столь велик, чтобы его можно было обнаружить в таких небольших группах.

Повышенная экспрессия провоспалительных факторов означает, что келоидные и гипертрофические рубцы являются следствием воспалительных процессов в ретикулярном слое дермы. Различные внешние и внутренние стимулы (местные, системные и генетические) после повреждения могут способствовать воспалению. Природа этих раздражителей, скорее всего, определяет характеристики, количество и развитие келоидов и гипертрофических рубцов. Ин-

sharply increased in hypertrophic scars and keloids as compared to normal tissues [16, 17].

Pro-inflammatory factors, such as interleukins IL-1 α , IL-1 β , IL-6 and tumour necrosis factor alpha, are activated in keloid tissues, which suggests that patients with keloids have increased expression of pro-inflammatory genes in the skin. These factors may contribute to chronic inflammation which, in turn, can cause invasive growth of keloids. However, a study in Turkey (90 individuals in the study group and 30 in the control group) revealed that polymorphic variants of *TNF- α* (-308 G/A) and *IL-1 β* (-511 C/T) were not associated with disposition to acne, post-acne scarring or severity of acne [18]. It is possible that the contribution of these individual polymorphisms to the development of the studied phenotypes is not so significant that it could be found in such small groups.

Increased expression of pro-inflammatory factors means that keloid and hypertrophic scars are the results of inflammatory processes in the reticular layer of the dermis. Various external and internal stimuli (local, systemic and genetic) after damage can contribute to inflammation. The nature of these stimuli most likely determines the characteristics, quantity and development of keloids and hypertrophic scars. The intensity, frequency and duration of these stimuli affect the rate of appearance and growth of scars. It is likely that the clinical differences between keloids and hypertrophic scars reflect differences in the intensity, frequency and duration of the reticular dermis inflammation. Doctors cannot control the systemic and genetic risk factors for the development of keloids and hypertrophic scars, nevertheless, a number of treatment methods that reduce inflammation can be used [19].

Although most keloids occur sporadically, a genetic disposition to their development is supported by both familial aggregation of some keloids and large differences in risk between populations. Keloid scars are known to be 20 times more often in African versus Caucasian descent individuals [20]. According to the latest findings, only about 30 genes were studied for association with keloid disease [21], while, for example, 650 genes were studied for association with psoriasis.

Transforming growth factor TGF- β 1 is a well-known fibrogenic cytokine produced by many types of cells, including skin fibroblasts. To investigate whether this fibrogenic cytokine is involved in the development of a hypertrophic scar, *TGF- β 1* gene

тенсивность, частота и продолжительность этих раздражителей влияют на скорость появления и роста рубцов. Вполне вероятно, что клинические различия между келоидами и гипертрофическими рубцами отражают различия в интенсивности, частоте и продолжительности воспаления ретикулярной дермы. Врачи не могут контролировать системные и генетические факторы риска развития келоидных и гипертрофических рубцов, тем не менее можно использовать ряд методов лечения, которые обеспечивают уменьшение воспаления [19].

Хотя большинство келоидов встречаются спорадически, генетическая предрасположенность к их развитию поддерживается как семейной агрегацией некоторых келоидов, так и большими различиями в риске между популяциями. Известно, что келоидные рубцы в 20 раз чаще встречаются у негроидов по сравнению с европеоидами [20]. По последним данным всего около 30 генов изучались на ассоциацию с келоидной болезнью [21], тогда как, например, на ассоциацию с псориазом изучено 650 генов.

Трансформирующий фактор роста $TGF-\beta 1$ является хорошо известным фиброгенным цитокином, продуцируемым многими типами клеток, включая фибробласты кожи. Чтобы исследовать, вовлечен ли этот фиброгенный цитокин в развитие гипертрофического рубца, экспрессию гена $TGF-\beta 1$ оценивали на небольших образцах кожи (в гипертрофической рубцовой ткани и в нормальной коже) и обнаружили, что в рубцовой ткани экспрессия $TGF-\beta 1$ в 5 раз выше, чем в нормальной коже [22].

Другие исследователи изучали частоты генотипов полиморфизма -509C/T гена $TGF-\beta 1$ у 169 пациентов с келоидами и у 119 здоровых людей. С помощью иммуноферментного анализа определяли плазменный уровень $TGF-\beta 1$ у всех исследуемых и анализировали плазменный уровень $TGF-\beta 1$ у пациентов с различными генотипами полиморфизма -509 C/T гена $TGF-\beta 1$ в группе пациентов с келоидами. Риск развития келоида у пациентов с аллелем С оказался в 1.4 раза выше (95% доверительный интервал (ДИ) = 1.1–1.9, $p < 0.05$). Уровень $TGF-\beta 1$ в плазме крови пациентов с келоидами составил 42 ± 9 мкг/л, что было значительно выше, чем в контрольной группе (34 ± 8 мкг/л, $p < 0.05$). В группе с келоидами уровень $TGF-\beta 1$ в плазме крови пациентов с генотипами СС и СТ был схожим ($40-43 \pm 9$ мкг/л) и значимо выше, чем у пациентов с генотипом ТТ (34 ± 8 мкг/л) [23].

expression was evaluated on small skin samples (in hypertrophic scar tissue and normal skin) and found that $TGF-\beta 1$ expression was five times higher in scar tissue than in normal skin [22].

Other researchers studied the distribution frequency of the -509C/T polymorphism of the $TGF-\beta 1$ gene in 169 patients with keloids and 119 healthy people. The enzyme-linked immunosorbent assay determined the plasma level of $TGF-\beta 1$ in all the subjects and analyzed the plasma level of $TGF-\beta 1$ in patients with different genotypes of the -509 C/T polymorphism of the $TGF-\beta 1$ gene in the group of patients with keloids. The risk of keloid formation in patients with allele C was 1.4-fold higher (95% confidence interval (CI) = 1.1–1.9, $p < 0.05$). The level of $TGF-\beta 1$ in the blood plasma of patients with keloids was 42 ± 9 $\mu\text{g/l}$, which was significantly higher than in the control group (34 ± 8 $\mu\text{g/l}$, $p < 0.05$). In the keloid group, the level of $TGF-\beta 1$ in the blood plasma of patients with CC and CT genotypes was similar ($40-43 \pm 9$ $\mu\text{g/l}$) and significantly higher than in patients with TT genotype (34 ± 8 $\mu\text{g/l}$) [23].

A meta-analysis of five studies (564 cases of keloid scars and 620 individuals in the control group) did not reveal a significant association of the -509 C/T polymorphism of the $TGF-\beta 1$ gene with keloids in five genetic models (comparison of alleles, heterozygotes and homozygotes, dominant and recessive models), both in general analysis and in the analysis of subgroups. In 3 studies, the risk of developing keloid scars was higher for carriers of the T allele (C compared to T: odds ratio (OR) = 0.80, 95% CI = 0.65–0.98, $p = 0.03$; CC compared to TT: OR = 0.62, 95% CI = 0.41–0.94, $p = 0.02$). And in 2 studies, the risk was higher for carriers of the C allele (C compared to T: OR = 1.52, 95% CI = 1.15–2.01, $p = 0.004$; CC compared to TT: OR = 2.14, 95% CI = 1.24–3.70, $p = 0.02$; CC in comparison with CT + TT: OR = 2.04, 95% CI = 1.29–3.24, $p = 0.002$). Thus, there is still no clarity regarding the role of the -509C/T polymorphism of the $TGF-\beta 1$ gene in the development of keloid disease [24].

In the Chinese Han population, GG genotype of the polymorphism C -572 G gene $IL-6$ was associated with an increased risk of keloid scars (GG versus CC: OR = 2.097, 95% CI = 1.100–3.995, $p = 0.025$). G allele is also associated with an increased risk of keloid scars (G versus C: OR = 1.317, 95% CI = 1.002–1.730, $p = 0.048$). Moreover, the authors of this study revealed an increase in $IL-6$ levels in the serum of patients with keloids who

Метаанализ пяти исследований (564 случая с келоидными рубцами и 620 чел. в группе контроля) не выявил значимой связи полиморфизма -509 C/T гена *TGF-β1* с келоидами по пяти генетическим моделям (сравнение аллелей, гетерозигот и гомозигот, доминантная и рецессивная модели), как в общем анализе, так и при анализе подгрупп. В 3 исследованиях риск развития келоидных рубцов был выше у носителей аллеля Т (С в сравнении с Т: отношение шансов (ОШ) = 0.80, 95% ДИ = 0.65–0.98, $p = 0.03$; СС в сравнении с ТТ: ОШ = 0.62, 95% ДИ = 0.41–0.94, $p = 0.02$). А в 2 исследованиях риск был выше у носителей аллеля С (С в сравнении с Т: ОШ = 1.52, 95% ДИ = 1.15–2.01, $p = 0.004$; СС в сравнении с ТТ: ОШ = 2.14, 95% ДИ = 1.24–3.70, $p = 0.02$; СС в сравнении с СТ + ТТ: ОШ = 2.04, 95% ДИ = 1.29–3.24, $p = 0.002$). Таким образом, пока нет ясности относительно роли полиморфизма -509C/T гена *TGF-β1* в развитии келоидной болезни [24].

В китайской популяции Хань носительство генотипа GG полиморфизма -572 CG гена *IL-6* было ассоциировано с повышенным риском развития келоидных рубцов (GG в сравнении с СС: ОШ = 2.097, 95% ДИ = 1.100–3.995, $p = 0.025$). Аллель G также ассоциирована с повышенным риском развития келоидных рубцов (G в сравнении с C: ОШ = 1.317, 95% ДИ = 1.002–1.730, $p = 0.048$). Кроме того, авторы данного исследования выявили увеличение уровня IL-6 в сыворотке у пациентов с келоидными рубцами — носителей генотипа GG по сравнению с пациентами — носителями генотипа СС [25].

В Англии при изучении небольшой группы пациентов с келоидными рубцами (в том числе и после акне) обнаружили, что присутствие *HLA-DRB5* и *HLA-DRB1*15* было ассоциировано с келоидной болезнью [26].

В метаанализ ассоциации полиморфизма Arg72Pro гена *P53* с келоидными рубцами в китайской популяции включены результаты 6 исследований, в которых участвовали 359 пациентов с келоидными рубцами и 493 чел. в качестве контроля. Определено, что Pro аллель полиморфизма Arg72Pro гена *P53* является фактором риска развития келоидов в китайской популяции по сравнению с аллелем Arg (ОШ = 2.29, 95% ДИ = 1.45–3.60) [27].

В Китае было проведено исследование, в котором на первом этапе проанализировали 1056 пациентов с акне и 1056 лиц в группе контроля с использованием чипов высокой плотности. На втором этапе исследования на независимой когорте (1860 пациентов и 3660 чел. в груп-

were carriers of genotype GG compared with carriers of genotype CC [25].

In England, when studying a small group of patients with keloid scars (including post-acne), it was found that the presence of *HLA-DRB 5* and *HLA-DRB1*15* was associated with keloid disease [26].

The meta-analysis of the Arg72Pro polymorphism association of the *P53* gene with keloid scars in the Chinese population included the results of 6 studies in which participated 359 patients with keloid scars and 493 individuals as a control group. The meta-analysis found that the Pro allele of the Arg72Pro polymorphism of the *P53* gene is a risk factor for keloids in the Chinese population compared to the Arg allele (OR = 2.29, 95% CI = 1.45–3.60) [27].

In China, a genome-wide association study of severe acne in which, at the first stage, 1056 patients with acne and 1056 individuals in the control group were analyzed using high-density chips. At the second stage of the study, in the independent cohort (1860 patients and 3660 individuals in the control group) researchers tested 101 single-nucleotide polymorphisms, of which 3 showed consistent association: rs747650 of the *DDB2* gene and rs1060573 (11p11.2), rs7531806 of the *SELL* gene (1q24.2) which participate in androgen metabolism, inflammation and scarring in severe acne [28].

Japanese multi-stage genome-wide association study (824 individuals with keloid scars and 3205 individuals — the control group) revealed 4 polymorphisms in 3 chromosome regions: 1q41, 3q22.3-23 and 15q21.3. The most significant associations were with rs873549 (OR = 1.77) on the chromosome 1. Associations on the chromosome 3 were obtained for rs1511412 in the *FOXL2* gene (OR = 1.87) and rs940187 in the *BPESC1* gene (OR = 1.98). Besides, researchers found an association with rs8032158 located in the *NEDD4* gene on the chromosome 15 (OR = 1.51) [29].

In the Chinese Han population, to replicate the results obtained in Japan, were analysed 714 cases with keloid and 2944 cases in the control group using the Sequenom MassARRAY System. The authors found 3 single-nucleotide polymorphisms in two regions associated with keloid scars: 1q41 (rs873549 and rs1442440) and 15q21.3 (rs2271289, *NEDD4*). The researchers also found one risk haplotype AG (OR = 2.02) and 2 protective haplotypes GA and AA consisting of rs873549 and rs1442440. Thus, the researchers confirmed the association of two loci 1q41 and 15q21.3 in the Chinese Han popu-

пе контроля) проверен 101 однонуклеотидный полиморфизм, из которых 3 показали ассоциацию: rs747650 гена *DDB2* и rs1060573 (11p11.2), rs7531806 гена *SELL* (1q24.2), которые участвуют в метаболизме андрогенов, процессах воспаления и образовании рубцов при акне тяжелой степени [28].

В ходе многоступенчатого японского исследования полногеномных ассоциаций (824 чел. с келоидными рубцами и 3205 чел. — группа контроля) выявили 4 полиморфизма в 3 хромосомных областях: 1q41, 3q22.3–23 и 15q21.3. Наиболее значимые ассоциации наблюдались с rs873549 (ОШ = 1.77) на 1-й хромосоме. Ассоциации на 3-й хромосоме получены для rs1511412 в гене *FOXL2* (ОШ = 1.87) и rs940187 в гене *BPES1* (ОШ = 1.98). Кроме того, обнаружена ассоциация с rs8032158, расположенном в гене *NEDD4* на 15-й хромосоме (ОШ = 1.51) [29].

В китайской популяции Хань для репликации результатов, полученных в Японии, провели анализ 714 случаев с келоидом и 2944 случаев в контрольной группе с помощью системы Sequenom MassARRAY. Авторы нашли 3 однонуклеотидных полиморфизма в двух регионах, ассоциированных с келоидными рубцами: 1q41 (rs873549 и rs1442440) и 15q21.3 (rs2271289, *NEDD4*). Авторы также обнаружили один гаплотип риска AG (ОШ = 2.02) и 2 защитных гаплотипа GA и AA, состоящих из rs873549 и rs1442440. Таким образом, авторы подтвердили ассоциацию двух локусов 1q41 и 15q21.3 в китайской популяции Хань, что позволяет говорить об общем генетическом факторе, предрасполагающем к развитию келоидных рубцов в японской и китайской популяциях [30].

Келоиды развиваются при фибропролиферативных нарушениях на фоне хронических воспалительных процессов в коже. Полногеномное исследование ассоциаций показало связь с rs8032158 в гене *NEDD4*. Этот ген экспрессируется нервными клетками-предшественниками, имеет шесть разных транскриптов. Носительство аллеля риска C rs8032158 у пациентов с келоидными рубцами связано с избирательно более высокой экспрессией транскрипта 3-го типа (TV3 *NEDD4*) и активацией NF-κB пути. Анализ показал, что *NEDD4* TV3 участвует в активации NF-κB посредством его ассоциации с адаптерным белком RIP. Эти результаты свидетельствуют о том, что *NEDD4* TV3 является потенциальным диагностическим маркером и терапевтической мишенью при хронических заболеваниях кожи, включая келоид [31].

lation, which suggests a common genetic factor predisposing to keloid scars in Japanese and Chinese populations [30].

Keloids develop in fibro-proliferative disorders with chronic inflammatory processes in the skin. A genome-wide association study showed the link with rs8032158 polymorphism in the *NEDD4* gene. This gene is expressed by neural precursor cells and has six different transcripts. The presence of the risk allele C rs8032158 in patients with keloid scars is associated with selectively higher expression of type 3 transcript (TV3 *NEDD4*) and the NF-κB pathway activation. The analysis showed that *NEDD4* TV3 is involved in the activation of NF-κB through its association with the adapter protein RIP. These results suggest that *NEDD4* TV3 is a potential diagnostic marker and therapeutic target for chronic skin diseases, including keloid [31].

Genome-wide association study of 478 African Americans (122 cases, 356 individuals in the control group) was conducted in the United States in 2014. An association with the q21.2–22.3 locus on chromosome 15, which includes the *NEDD4* gene, was detected. Previously, an association with keloid scars in Japanese and Chinese populations was shown for this gene. However, among African Americans, a more significant association was identified with the *MYO1E* gene. Besides, an association with the q13.5 locus on the chromosome 11 was established (*MYO7A* gene, rs35641839, OR = 4.71, 95% CI 2.38–9.32, $p = 8.34 \cdot 10^{-6}$). The researchers consider that the identification of polymorphisms associated with the formation of keloid scars in two myosin genes suggests that the altered cytoskeleton contributes to the enhanced migratory and invasive properties of keloid fibroblasts [20].

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are thought to play a significant role in the occurrence of human diseases. Studies have shown that overexpression of the long non-coding RNA AC067945.2 did not affect cell proliferation in hypertrophic scar tissues, but contributed to early apoptosis in normal skin fibroblasts. Also, overexpression of AC067945.2 inhibited the expression of the COL1A1, COL1A2, COL3A1 and α-SMA proteins. In turn, TGF-β1 can inhibit the expression of AC067945.2. Compared with mRNAs in the control group, in the AC067945.2 overexpression group, the 138 mRNAs were differentially expressed, of which 14 were up-regulated and 124 — down-regulated. Overexpression of AC067945.2 correlated with developmental processes, binding, extracellular region and the VEGF and Wnt signalling pathways. The

Полногеномное ассоциативное исследование 478 афроамериканцев (122 случая, 356 чел. в группе контроля) провели в США в 2014 г. Была обнаружена ассоциация с локусом q21.2-22.3 на 15-й хромосоме, который включает ген *NEDD4*. Ранее для этого гена была показана ассоциация с келоидными рубцами в японской и китайской популяциях. Но у афроамериканцев более значимая связь выявлена с геном *MYO1E*. Кроме того, установлена ассоциация с локусом q13.5 на 11-й хромосоме (ген *MYO7A*, rs35641839, ОШ = 4.71, 95% ДИ 2.38–9.32, $p = 8.34 \cdot 10^{-6}$). Авторы предполагают, что идентификация полиморфизмов, ассоциированных с образованием келоидных рубцов в двух генах миозина, свидетельствует о том, что измененный цитоскелет способствует усилению миграционных и инвазивных свойств келоидных фибробластов [20].

Считается, что длинные некодирующие РНК (lncRNAs) играют значимую роль в возникновении заболеваний человека. Исследования показали, что сверхэкспрессия длинной некодирующей РНК AC067945.2 не влияла на клеточную пролиферацию в гипертрофированных тканях рубца, но способствовала раннему апоптозу в нормальных фибробластах кожи. Кроме того, сверхэкспрессия AC067945.2 ингибировала экспрессию белков COL1A1, COL1A2, COL3A1 и α -SMA. В свою очередь, TGF- β 1 может ингибировать экспрессию AC067945.2. В группе со сверхэкспрессией AC067945.2 у 138 мРНК экспрессия отличалась от группы контроля, из них у 14 она была повышена и у 124 понижена. Сверхэкспрессия AC067945.2 коррелировала с процессами развития, связыванием, внеклеточной областью и сигнальными путями VEGF и Wnt. Исследование выявило функции новой lncRNA AC067945.2, которые могут помочь понять механизмы, регулируемые AC067945.2, в патогенезе гипертрофических рубцов [32].

Обнаружена сверхэкспрессия длинной некодирующей РНК ncRNA8975-1 в гипертрофических рубцах и кожных фибробластах. Сверхэкспрессия lncRNA8975-1 препятствует пролиферации клеток и снижает экспрессию COL1A2, COL1A1, COL3A1 и α -SMA в фибробластах гипертрофических рубцов, тогда как нокдаун lncRNA8975-1 дает обратный эффект. Дальнейшие исследования механизмов, которыми регулируется экспрессия lncRNA8975-1, возможно приведут к лучшему пониманию патогенеза гипертрофических рубцов [33].

При гиперэкспрессии малой информационной РНК miR-155 тормозится пролиферация кле-

study revealed the functions of the new lncRNA AC067945.2, which may help to understand the mechanisms regulated by AC067945.2 in the pathogenesis of hypertrophic scars [32].

Overexpression of long non-coding RNA ncRNA8975-1 was detected in hypertrophic scars and skin fibroblasts. Overexpression of lncRNA8975-1 inhibits cell proliferation and down-regulates the expression of COL1A2, COL1A1, COL3A1 and α -SMA in fibroblasts of hypertrophic scars, while knockdown of lncRNA8975-1 has the opposite effect. Further studies of the mechanisms that regulate the expression of lncRNA8975-1 may lead to a better understanding of the hypertrophic scars pathogenesis [33].

Overexpression of micro-RNA miR-155 inhibits cell proliferation, reduces the collagens expression *in vitro*, and inhibits the collagen fibers arrangement *in vivo*, i.e. miR-155 is a critical regulator in the formation and development of hypertrophic scars which can be a potential target for their molecular therapy [34]. Another small messenger RNA, miR31-5p, is essential in the formation of hypertrophic scars by inhibiting FIH (factor-inhibiting HIF-1) and regulating the HIF-1 α pathway. Knockdown of miR31-5p effectively suppresses the formation of hypertrophic scars. Thus, miR31-5p may be another target for hypertrophic scars therapy [35].

Wound healing and scar formation are well described at the cellular and molecular levels, but truly effective molecular or cellular modern therapies still do not exist. Recent discoveries have shown the role of skin stem cells and fibroblasts in the regeneration of injuries and scar formation. These findings can help develop a therapy that prevents and reduces scarring in people without significant side effects. New methods of treatment associated with the use of human stem cells, as well as agents that target specific cells and modulate the immune response to trauma, are currently at different stages of research [36, 37].

CONCLUSION

The study of the genetic aspects of scar formation after acne, as well as the determination of molecular genetic markers of this condition, is almost at the very initial stage. It is likely that in the years to come this gap will be filled, which will give impetus to the development of new effective means of preventing and treating this disease.

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

ток, снижается выработка коллагенов *in vitro* и подавляется расположение волокон коллагена *in vivo*, т.е. miR-155 — это критически важный регулятор в становлении и развитии гипертрофических рубцов, который может быть потенциальной мишенью в их молекулярной терапии [34]. Другая малая информационная РНК — miR31-5p — играет важную роль в формировании гипертрофических рубцов путем ингибирования FIH (factor-inhibiting HIF-1) и регулирования HIF-1α пути. Нокдаун miR31-5p эффективно подавляет формирование гипертрофических рубцов. Таким образом, miR31-5p может быть еще одной терапевтической мишенью при гипертрофических рубцах [35].

Лечение ран и образование рубцов достаточно хорошо описаны на клеточном и молекулярном уровнях, но действительно эффективных молекулярных или клеточных современных методов лечения все еще не существует. Недавние открытия показали роль стволовых клеток кожи и фибробластов в регенерации травм и образова-

нии рубцов. Это может помочь в разработке терапии, которая предотвращает и уменьшает рубцевание у людей без существенных побочных эффектов. Новые методы лечения, связанные с использованием стволовых клеток человека, а также агенты, которые нацелены на конкретные клетки и модулируют иммунный ответ на травму, в настоящее время находятся на разных стадиях исследований [36, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение генетических аспектов проблемы формирования рубцов после акне, а также определение молекулярно-генетических маркеров этого состояния находится практически на самом начальном этапе. Вероятно, в ближайшие годы этот пробел будет заполнен, что даст толчок к разработке новых эффективных средств профилактики и лечения этого заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хёгер П.Г. Детская дерматология: пер. с нем. / под ред. А.А. Кубановой, А.Н. Львова. М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ, 2013. 648 с.
2. Thiboutot D.M., Dréno B., Abanmi A. et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018. Vol. 78 (2, 1). P. S1–S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
3. Dréno B., Bagatin E., Blume-Peytavi U. et al. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2018 Oct. Vol. 16 (10). P. 1185–1194.
4. Harper J.C., Stein Gold L.F., Alexis A.F., Tan J.K.L. Treating acne in adult women // *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2018 Jun. Vol. 37 (3S). P. S67–S70.
5. Connolly D., Vu H.L., Mariwalla K., Saedi N. Acne scarring — pathogenesis, evaluation, and treatment options // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2017. Vol. 10 (9). P. 12–23.
6. Carlván I., Bertino B., Rivier M. et al. Atrophic scar formation in patients with acne involves long-acting immune responses with plasma cells and alteration of sebaceous glands // *Br. J. Dermatol.* 2018 Oct. Vol. 179 (4). P. 906–917. doi: 10.1111/bjd.16680.
7. Tan J., Thiboutot D., Gollnick H. et al. Development of an atrophic acne scar risk assessment tool // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017 Sep. Vol. 31 (9). P. 1547–1554. doi: 10.1111/jdv.14325.
8. Kang S., Lozada V.T., Bettoli V. et al. New atrophic acne scar classification: reliability of assessments based on size, shape, and number // *J. Drugs Dermatol.* 2016 Jun 1. Vol. 15 (6). P. 693–702.
9. Tan J., Bourdès V., Bissonnette R. et al. Prospective study of pathogenesis of atrophic acne scars and

REFERENCES

1. Höger P.G. (2013). *Pediatric Dermatology*. (A.A. Kubanova, A.N. Lvova, Trans.). Moscow: Publishing House of Panfilov; BINOM, 648 p. In Russ.
2. Thiboutot D.M., Dréno B., Abanmi A. (2018). Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 78 (2, 1), S1–S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
3. Dréno B., Bagatin E., Blume-Peytavi U. et al. (2018, Oct). Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 16 (10), 1185–1194. In Germ.
4. Harper J.C., Stein Gold L.F., Alexis A.F., Tan J.K.L. (2018, Jun). Treating acne in adult women. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 37 (3S), S67–70.
5. Connolly D., Vu H.L., Mariwalla K., Saedi N. (2017). Acne scarring — pathogenesis, evaluation, and treatment options. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 10 (9), 12–23.
6. Carlván I., Bertino B., Rivier M. et al. (2018, Oct). Atrophic scar formation in patients with acne involves long-acting immune responses with plasma cells and alteration of sebaceous glands. *Br. J. Dermatol.*, 179 (4), 906–917. doi: 10.1111/bjd.16680.
7. Tan J., Thiboutot D., Gollnick H. et al. (2017, Sep). Development of an atrophic acne scar risk assessment tool. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 31 (9), 1547–1554. doi: 10.1111/jdv.14325.
8. Kang S., Lozada V.T., Bettoli V. et al. (2016, Jun 1). New atrophic acne scar classification: reliability of assessments based on size, shape, and number. *J. Drugs Dermatol.*, 15 (6), 693–702.
9. Tan J., Bourdès V., Bissonnette R. et al. (2017, Jun 1). Prospective study of pathogenesis of atrophic acne

- role of macular erythema // *J. Drugs Dermatol.* 2017 Jun 1. Vol. 16 (6). P. 566–572.
10. Lee H.J., Jang Y.J. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19 (3). P. 711. doi: 10.3390/ijms19030711.
 11. Tan S., Khumalo N., Bayat A. Understanding keloid pathobiology from a quasi-neoplastic perspective: less of a scar and more of a chronic inflammatory disease with cancer-like tendencies // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1810. doi: 10.3389/fimmu.2019.01810.
 12. Zhu Z., Ding J., Tredget E.E. The molecular basis of hypertrophic scars // *Burns & Trauma.* 2016. Vol. 4. P. 2. doi: 10.1186/s41038-015-0026-4.
 13. Tuan T.L., Nichter L.S. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation // *Mol. Med. Today.* 1998. Vol. 4. P. 19–24. doi: 10.1016/S1357-4310(97)80541-2.
 14. Krumdieck R., Hook M., Rosenberg L.C., Volanakis J.E. The proteoglycan decorin binds C1q and inhibits the activity of the C1 complex // *J. Immunol.* 1992. Vol. 149. P. 3695–3701.
 15. Wang P., Liu X., Xu P. et al. Decorin reduces hypertrophic scarring through inhibition of the TGF- β 1/Smad signaling pathway in a rat osteomyelitis model // *Exp. Ther. Med.* 2016. Vol. 12 (4). P. 2102–2108. doi: 10.3892/etm.2016.3591.
 16. Yokota K., Kobayakawa K., Saito T. et al. Periostin promotes scar formation through the interaction between pericytes and infiltrating monocytes / macrophages after spinal cord injury // *Am. J. Pathol.* 2017 Mar. Vol. 187 (3). P. 639–653. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.11.010.
 17. Crawford J., Nygard K., Gan B.S., O’Gorman D.B. Periostin induces fibroblast proliferation and myofibroblast persistence in hypertrophic scarring // *Exp. Dermatol.* 2015 Feb. Vol. 24 (2). P. 120–126. doi: 10.1111/exd.12601.
 18. Akoglu G., Tan C., Ayvaz D.C., Tezcan I. Tumour necrosis factor α -308 G/A and interleukin 1 β -511 C/T gene polymorphisms in patients with scarring acne // *J. Cosmet. Dermatol.* 2019 Feb. Vol. 18 (1). P. 395–400. doi: 10.1111/jocd.12558.
 19. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis // *Int. J. Mol. Sci.* 2017 Mar 10. Vol. 18 (3). pii: E606. doi: 10.3390/ijms18030606.
 20. Velez Edwards D.R., Tsosie K.S., Williams S.M. et al. Admixture mapping identifies a locus at 15q21.2–22.3 associated with keloid formation in African Americans // *Hum. Genet.* 2014 Dec. Vol. 133 (12). P. 1513–1523. doi: 10.1007/s00439-014-1490-9.
 21. HuGE Navigator. URL: <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action>.
 22. Wang R., Ghahary A., Shen Q. et al. Hypertrophic scar tissues and fibroblasts produce more transforming growth factor-beta1 mRNA and protein than normal skin and cells // *Wound Repair Regen.* 2000 Mar-Apr. Vol. 8 (2). P. 128–137.
 23. Song M., Liu Y. Analysis on polymorphism at -509 C/T site of TGF- β 1 gene in patients with keloids // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2014 Dec. Vol. 30 (6). P. 482–486.
 - scars and role of macular erythema. *J. Drugs Dermatol.*, 16 (6), 566–572.
 10. Lee H.J., Jang Y.J. (2018). Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *Int. J. Mol. Sci.*, 19 (3), 711. doi: 10.3390/ijms19030711.
 11. Tan S., Khumalo N., Bayat A. (2019). Understanding keloid pathobiology from a quasi-neoplastic perspective: less of a scar and more of a chronic inflammatory disease with cancer-like tendencies. *Front. Immunol.*, 10, 1810. doi: 10.3389/fimmu.2019.01810.
 12. Zhu Z., Ding J., Tredget E.E. (2016). The molecular basis of hypertrophic scars. *Burns & Trauma*, 4, 2. doi: 10.1186/s41038-015-0026-4.
 13. Tuan T.L., Nichter L.S. (1998). The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol. Med. Today*, 4, 19–24. doi: 10.1016/S1357-4310(97)80541-2.
 14. Krumdieck R., Hook M., Rosenberg L.C., Volanakis J.E. (1992). The proteoglycan decorin binds C1q and inhibits the activity of the C1 complex. *J. Immunol.*, 149, 3695–3701.
 15. Wang P., Liu X., Xu P. et al. (2016). Decorin reduces hypertrophic scarring through inhibition of the TGF- β 1/Smad signalling pathway in a rat osteomyelitis model. *Exp. Ther. Med.*, 12 (4), 2102–2108. doi: 10.3892/etm.2016.3591.
 16. Yokota K., Kobayakawa K., Saito T. et al. (2017, Mar). Periostin promotes scar formation through the interaction between pericytes and infiltrating monocytes/macrophages after spinal cord injury. *Am. J. Pathol.*, 187 (3), 639–653. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.11.010.
 17. Crawford J., Nygard K., Gan B.S., O’Gorman D.B. (2015, Feb). Periostin induces fibroblast proliferation and myofibroblast persistence in hypertrophic scarring. *Exp. Dermatol.*, 24 (2), 120–126. doi: 10.1111/exd.12601.
 18. Akoglu G., Tan C., Ayvaz D.C., Tezcan I. (2019, Feb). Tumour necrosis factor α -308 G/A and interleukin 1 β -511 C/T gene polymorphisms in patients with scarring acne. *J. Cosmet. Dermatol.*, 18 (1), 395–400. doi: 10.1111/jocd.12558.
 19. Ogawa R. (2017, Mar). Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int. J. Mol. Sci.*, 18 (3), pii: E606. doi: 10.3390/ijms18030606.
 20. Velez Edwards D.R., Tsosie K.S., Williams S.M. et al. (2014, Dec). Admixture mapping identifies a locus at 15q21.2–22.3 associated with keloid formation in African Americans. *Hum. Genet.*, 133 (12), 1513–1523. doi: 10.1007/s00439-014-1490-9.
 21. HuGE Navigator. URL: <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action>.
 22. Wang R., Ghahary A., Shen Q. et al. (2000, Mar-Apr). Hypertrophic scar tissues and fibroblasts produce more transforming growth factor-beta1 mRNA and protein than normal skin and cells. *Wound Repair Regen.*, 8 (2), 128–137.
 23. Song M., Liu Y. (2014, Dec). Analysis on polymorphism at -509 C/T site of TGF- β 1 gene in patients with keloids. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 30 (6), 482–486.

24. Tu Y., Lineaweaver W.C., Zhang F. TGF- β 1 -509C/T polymorphism and susceptibility to keloid disease: a systematic review and meta-analysis // *Scars, Burns & Heal.* 2017 May 29. Vol. 3. doi: 10.1177/2059513117709943.
25. Zhu X.J., Li W.Z., Li H. et al. Association of interleukin-6 gene polymorphisms and circulating levels with keloid scars in a Chinese Han population // *Genet. Mol. Res.* 2017 Apr 20. Vol. 16 (2). doi: 10.4238/gmr16029110.
26. Shih B., Bayat A. Comparative genomic hybridisation analysis of keloid tissue in Caucasians suggests possible involvement of HLA-DRB5 in disease pathogenesis // *Arch. Dermatol. Res.* 2012 Apr. Vol. 304 (3). P. 241–249. doi: 10.1007/s00403-011-1182-4.
27. Wu Y., Wang B., Li Y.H. et al. Meta-analysis demonstrates association between Arg72Pro polymorphism in the *P53* gene and susceptibility to keloids in the Chinese population // *Genet. Mol. Res.* 2012 Jun 29. Vol. 11 (2). P. 1701–1711. doi: 10.4238/2012.
28. He L., Wu W.J., Yang J.K. et al. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne // *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5: 2870.
29. Nakashima M., Chung S., Takahashi A. et al. A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population // *Nat. Genet.* 2010 Sep. Vol. 42 (9). P. 768–771. doi: 10.1038/ng.645.
30. Zhu F., Wu B., Li P. et al. Association study confirmed susceptibility loci with keloid in the Chinese Han population // *PLoS One*. 2013 May 7. Vol. 8 (5): e62377. doi: 10.1371/journal.pone.0062377.
31. Fujita M., Yamamoto Y., Jiang J.J. et al. NEDD4 is involved in inflammation development during keloid formation // *J. Invest. Dermatol.* 2019 Feb. Vol. 139 (2). P. 333–341. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.044.
32. Chen L., Li J., Li Q. et al. Overexpression of lncRNA ACO67945.2 down-regulates collagen expression in skin fibroblasts and possibly correlates with the VEGF and Wnt signalling pathways // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 45 (2). P. 761–771. doi: 10.1159/000487167.
33. Li J., Chen L., Cao C. et al. The long non-coding RNA lncRNA8975-1 is upregulated in hypertrophic scar fibroblasts and controls collagen expression // *Cell. Physiol. Biochem.* 2016. Vol. 40 (1–2). P. 326–334.
34. Wu X., Li J., Yang X. et al. miR-155 inhibits the formation of hypertrophic scar fibroblasts by targeting HIF-1 α via PI3K/AKT pathway // *J. Mol. Histol.* 2018 Aug. Vol. 49 (4). P. 377–387. doi: 10.1007/s10735-018-9778-z.
35. Wang X., Zhang Y., Jiang B.H. et al. Study on the role of Hsa-miR-31-5p in hypertrophic scar formation and the mechanism // *Exp. Cell. Res.* 2017 Dec 15. Vol. 361 (2). P. 201–209. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.09.009.
36. Marshall C.D., Hu M.S., Leavitt T. et al. Cutaneous scarring: basic science, current treatments, and future directions // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2018 Feb 1. Vol. 7 (2). P. 29–45. doi: 10.1089/wound.2016.0696.
37. Chen L., Li J., Li Q. et al. Non-coding RNAs: the new insight on hypertrophic scar // *J. Cell. Biochem.* 2017 Aug. Vol. 118 (8). P. 1965–1968. doi: 10.1002/jcb.25873.
24. Tu Y., Lineaweaver W.C., Zhang F. (2017, May 29). TGF- β 1 -509C/T polymorphism and susceptibility to keloid disease: a systematic review and meta-analysis. *Scars, Burns & Heal*, 3. doi: 10.1177/2059513117709943.
25. Zhu X.J., Li W.Z., Li H. et al. (2017, Apr 20). Association of interleukin-6 gene polymorphisms and circulating levels with keloid scars in a Chinese Han population. *Genet. Mol. Res.*, 16 (2). doi: 10.4238/gmr16029110.
26. Shih B., Bayat A. (2012, Apr). Comparative genomic hybridisation analysis of keloid tissue in Caucasians suggests a possible involvement of HLA-DRB5 in disease pathogenesis. *Arch. Dermatol. Res.*, 304 (3), 241–249. doi: 10.1007/s00403-011-1182-4.
27. Wu Y., Wang B., Li Y.H. et al. (2012, Jun 29). Meta-analysis demonstrates an association between Arg72Pro polymorphism in the *P53* gene and susceptibility to keloids in the Chinese population. *Genet. Mol. Res.*, 11 (2), 1701–1711. doi: 10.4238/2012.
28. He L., Wu W.J., Yang J.K. et al. (2014). Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat. Commun.*, 5, 2870.
29. Nakashima M., Chung S., Takahashi A. et al. (2010, Sep). A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. *Nat. Genet.*, 42 (9), 768–771. doi: 10.1038/ng.645.
30. Zhu F., Wu B., Li P. et al. (2013, May 7). Association study confirmed susceptibility loci with keloid in the Chinese Han population. *PLoS One*, 8 (5): e62377. doi: 10.1371/journal.pone.0062377.
31. Fujita M., Yamamoto Y., Jiang J.J. et al. (2019, Feb). NEDD4 is involved in inflammation development during keloid formation. *J. Invest. Dermatol.*, 139 (2), 333–341. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.044.
32. Chen L., Li J., Li Q. et al. (2018). Overexpression of lncRNA ACO67945.2 down-regulates collagen expression in skin fibroblasts and possibly correlates with the VEGF and Wnt signalling pathways. *Cell. Physiol. Biochem.*, 45 (2), 761–771. doi: 10.1159/000487167.
33. Li J., Chen L., Cao C. et al. (2016). The long non-coding RNA lncRNA8975-1 is upregulated in hypertrophic scar fibroblasts and controls collagen expression. *Cell. Physiol. Biochem.*, 40 (1–2), 326–334.
34. Wu X., Li J., Yang X. et al. (2018, Aug). MiR-155 inhibits the formation of hypertrophic scar fibroblasts by targeting HIF-1 α via PI3K/AKT pathway. *J. Mol. Histol.*, 49 (4), 377–387. doi: 10.1007/s10735-018-9778-z.
35. Wang X., Zhang Y., Jiang B.H. et al. (2017, Dec 15). Study on the role of Hsa-miR-31-5p in hypertrophic scar formation and the mechanism. *Exp. Cell. Res.*, 361 (2), 201–209. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.09.009.
36. Marshall C.D., Hu M.S., Leavitt T. et al. (2018, Feb 1). Cutaneous scarring: basic science, current treatments, and future directions. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, 7 (2), 29–45. doi: 10.1089/wound.2016.0696.
37. Chen L., Li J., Li Q. et al. (2017, Aug). Non-coding RNAs: the new insight on hypertrophic scar. *J. Cell. Biochem.*, 118 (8), 1965–1968. doi: 10.1002/jcb.25873.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Немчанинова Ольга Борисовна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Черникова Евгения Васильевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Максимова Юлия Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Решетникова Татьяна Борисовна — д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Спицына Ася Валерьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Максимов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (Новосибирск).

Образец цитирования: Немчанинова О.Б., Черникова Е.В., Максимова Ю.В., Решетникова Т.Б., Спицына А.В., Максимов В.Н. Генетическая предрасположенность к формированию рубцов при акне // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 2. С. 98–110.

ABOUT THE AUTHORS

Nemchaninova Olga Borisovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Chernikova Evgeniya Vasiliyevna — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Maksimova Yuliya Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Medical Genetics and Biology, Novosibirsk State Medical University.

Reshetnikova Tatyana Borisovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Spitsyna Asya Valeryevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Maksimov Vladimir Nikolayevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk).

Citation example: Nemchaninova O.B., Chernikova E.V., Maksimova Yu.V., Reshetnikova T.B., Spitsyna A.V., Maksimov V.N. (2020). Genetic predisposition to the formation of acne scars. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 98–110.

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);

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); 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, Н.А. Лазарева*
Корректурa: *Е.В. Егоров*
Компьютерная верстка и дизайн: *О.В. Пустынникова, И.А. Тимошенко*
Дизайн обложки: *Ю.В. Студеникина*
Ответственный за перевод: *Т.Ф. Извекова*

Подписано в печать 20.06.2020. Формат 60 × 84/8
Бумага Color Copy. Гарнитура Georgia.
Усл. печ. л. 13,68. Тираж 1000 экз. Изд. 55 с.

Оригинал-макет изготовлен Издательско-полиграфическим центром НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
E-mail: 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