

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

2021 Том 25 № 3

Тема номера: ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Научный журнал

Издается с 1997 г.

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.
Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

КОБАЛАВА Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва, Россия;

Заместители главного редактора

СЕМЯТОВ Саид Мухамматович, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии РУДН, Москва, Россия.

КАНОНИКА Вальтер, профессор, Университет Генуи, Италия;

ВАЛЕНТА Рудольф, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия;

Ответственный секретарь

ГУРБЯНОВА Светлана Владимировна, к.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия;

Члены редакционной коллегии

АКДИС Мубацел, профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, Давос, Швейцария;

БАХНА Сами, профессор, Университет Луизианны, Шреверпорт, США;

БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович, д.м.н., профессор, кафедра общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова РУДН, Москва, Россия;

БЫКОВ Илья Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия;

ВЕСЕЛКИН Николай Петрович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория 9, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия;

ГАБИБОВ Александр Габирович, академик РАН, д.х.н., профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия;

ДЕЕВ Сергей Михайлович, д.б.н., профессор, академик РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия;

ЕФРЕМОВ Анатолий Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия;

КАПЛАН Аллен, профессор, Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, США;

КАТЕЛАРИС Конни, профессор, Университет Западного Сиднея, Сидней, Австралия;

КУСТОВИЦ Аднан, профессор, Имперский колледж Лондона, Лондон, Великобритания;

МАРТИН Брайан, профессор, директор Медицинского института Университета штата Огайо, Колумбус, Огайо, США;

МЕРКЭЛИ Бела, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, Будапешт, Венгрия;

НАПАРСТЕК Яков, профессор, Университет Хадасса, Иерусалим, Израиль;

НОЗДРАЧЕВ Александр Данилович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория физиологии рецепции, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия;

РОЩЕВСКИЙ Михаил Павлович, д.м.н., профессор, академик РАН, отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия;

СЛАВЯНСКАЯ Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, Институт иммунофизиологии, Москва, Россия;

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, Санкт-Петербург, Россия;

ЧЕХАНОВЕР Аарон, профессор, лауреат **Нобелевской премии**, Медицинский и научно-исследовательский институт Раппапорта, Технион – Израильский технологический институт, Хайфа, Израиль.

RUDN University



RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2021 Volume 25 No. 3

Theme of the issue: PULMONOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Zhanna D. KOBALAVA, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

Deputy Chief Editor

Said M., SEMYATOV MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

Walter CANONICA, MD, Professor, University of Genoa, Italy;

Rudolph VALENTA, MD, Professor MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria;

Executive Secretary

Svetlana V. GURYANOVA, Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia;

Members of Editorial Board

Mubacel AKDIS, MD, Professor, Research Institute for Allergy and Asthma, Davos, Switzerland;

Sami BAHNA, MD, Professor, University of Louisiana, Shreveport, USA;

Mikhail L. BLAGONRAVOV, MD, Professor, Frolov Department of General Pathology and Pathological Physiology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

Ilya M. BYKOV, MD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

Aaron CIECHANOVER, MD, Professor, **Nobel Prize Winner**, Rappaport Medical and Research Institute, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, Israel;

Adnan CUSTOVIC, MD, Professor, Imperial College of London, London, Great Britain;

Alexander G. GABIBOV, D. Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia;

Sergey M. DEEV, D. Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia;

Anatoly V. EFREMOV, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

Allen KAPLAN, MD, Professor, University of Medicine, South Carolina, Charleston, USA;

Connie KATELARIS, MD, Professor, University of Western Sydney, Sydney, Australia;

Vladimir Kh. KHAVINSON, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology RAS, St. Petersburg, Russia;

Bryan MARTIN, MD, professor, Director of the Ohio State University Medical Institute, Columbus, Ohio, USA;

Bela MERKELY, MD, PhD, Professor and Chairman of Heart and Vascular Center, Rector of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary;

Yakov NAPARSTEK, MD, Professor, University of Hadassah, Jerusalem, Israel;

Alexander D. NOZDRACHEV, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of Reception Physiology Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia;

Mikhail P. ROSHCHEVSKY, MD, Professor, RAS Academician, Comparative Cardiology Department, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia;

Tatiana A. SLAVYANSKAYA, MD, Professor, Institute of Immunofisiology, Moscow, Russia;

Nikolai P. VESELKIN, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory 9, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg, Russia.

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

Периодичность: 4 выпуска в год (ежеквартально).

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Научная электронная библиотека КиберЛенинка, Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCOhost.

Цели, задачи и тематика журнала

Научный рецензируемый медицинский журнал «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина» выходит ежеквартально с 1997 года.

Цель журнала – интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области клинической медицины и медико-биологических проблем, в первую очередь в области онкологии, физиологии и нейробиологии, аллергологии и иммунологии, медицинской генетики и микробиологии, инфекционных болезней.

Каждый выпуск является тематическим. Тематика каждого выпуска объявляется заранее. Для публикаций принимаются оригинальные статьи, обзоры, а также описание клинических случаев и современных методов диагностики.

Публикации в журнале принимаются по отдельности как на русском или английском языках, так и на двух языках одновременно.

Авторы должны гарантировать, что статья не была опубликована раньше, в том числе частично и на других языках, и не находится на рассмотрении в других научных журналах.

Журнал ориентирован на ученых и преподавателей, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

На основании решения ВАК Министерства образования и науки РФ журнал входит в «Перечень периодических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала: <http://journals.rudn.ru/medicine/announcement/view/327>

Электронный адрес: medj@rudn.ru

Литературный редактор: К.В. Зенкин
Компьютерная верстка: М.В. Рогова

Адрес издательства:
115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3
Тел.: (495) 955-07-16; e-mail: publishing@rudn.ru

Почтовый адрес редакции
ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Москва, Россия, 117198
Тел.: +7 (910) 465-15-37
e-mail: medj@rudn.ru

Подписано в печать 01.09.2021. Выход в свет 15.09.2021. Формат 70×100/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Tinos, Roboto».
Усл. печ. л. 7,00. Тираж 500 экз. Заказ № 618. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов» (РУДН)
117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Отпечатано в типографии ИПК РУДН
115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3,
тел. (495) 952-04-41; publishing@rudn.ru

RUDN Journal of Medicine

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

Publication frequency: 4 issues per year (quarterly)

Included in the list of peer-reviewed scientific publications of the higher attestation Commission of the Russian Federation.

Languages: Russian, English.

The journal articles are posted at databases: Russian Index of Science Citation, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCOhost.

Aim, tasks and topics of the journal

The “RUDN JOURNAL OF MEDICINE” is a quarterly journal that publishes peer-reviewed medical research papers since 1997.

A major goal of the journal is to integrate the results of basic and clinical research and rich experience of domestic and foreign experts in the field of clinical medicine and biomedical problems. Primary areas covered range from oncology, physiology and neurobiology, allergology and immunology, to medical genetics and microbiology, as well as infectious diseases.

Each issue is devoted to a specific medical topic that is announced in advance. We accept original research including important new tools and techniques, reviews, and clinical cases.

Papers may be submitted in Russian and/or English.

Authors must ensure that the article was not published elsewhere before, either as a whole or in part, in Russian or other languages. They should also guarantee that the paper submitted is not under consideration in other scientific journals.

The journal is intended for researchers, lecturers, graduate students and young scientists, practitioners who do research to develop new and improve existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

The Editorial Board of the journal encourages individual researches and research teams to collaborate in preparing issues devoted to specific topics: <http://journals.rudn.ru/medicine/announcement/view/327>

Contact e-mail: medj@rudn.ru

Review editor *K.V. Zenkin*
Computer design *M.V. Rogova*

Address of the Editorial Board:
3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation
Ph. +7 (495) 952-04-41
e-mail: publishing@rudn.ru

Postal Address of the Editorial Board:
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198
Ph. +7 (495) 434-70-07; e-mail: medj@rudn.ru

Printing run 500 copies. Open price.

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russian Federation

Printed at RUDN Publishing House:
3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation,
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: publishing@rudn.ru

СОДЕРЖАНИЕ**ТЕМА НОМЕРА: ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

- Guryanova S.V., Kudryashova N.A., Kataeva A.A., Orozbekova B.T., Kolesnikova N.V., Chuchalin A.G.**
Novel approaches to increase resistance to acute respiratory infections (Современные методы увеличения сопротивляемости острым респираторным инфекциям)..... 181
- Oghuvbu E.A., Orhero A.E., Okolie U.C.**
Coronavirus and emergency management in Nigeria (Коронавирусная инфекция и экстренные меры в Нигерии)..... 196
- Katel K., Gurung S., Gautam S., Bhattarai M.**
Nursing Awareness of Oxygen Therapy among Nurses at selected District Hospital in Nepal (Осведомленность медсестер о кислородной терапии в отдельной районной больнице Непала) 202
- Абдрахманова Е.Р., Власова Н.В., Масягутова Л.М., Гизатуллина Л.Г., Рафикова Л.А., Чудновец Г.М.**
Комплексный анализ результатов лабораторного обследования пациентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы..... 209

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

- Ефремов В.В., Долгушева Ю.А., Ндихокубвайо Б.**
Анализ эпидемиологических особенностей и факторов риска эпилепсии в странах Африканского континента..... 219
- Ndirahisha E., Barasukana P., Nyandwi J., Manirakiza S., Nyandwi R., Baransaka E.**
Cardiovascular risk factors in rural areas: case of the Mabayi health district hospital in Burundi (Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в сельской местности на примере районной больницы Мабэйи в Бурунди) 229

ДЕРМАТОЛОГИЯ

- Никонорова В.Г., Криштоп В.В., Румянцева Т.А.**
Роль трансформирующего фактора роста бета-1 и фактора роста эндотелия сосудов в формировании кожных рубцов 235
- Меснянкина О.А., Рябов С.К.**
Анетодермия Ядассона: клиническое наблюдение..... 243

ФИЗИОЛОГИЯ

- Чучкова Н.Н., Сметанина М.В., Шкляев А.Е., Пазиненко К.А., Кормилини Н.В., Канунникова О.М.**
Морфофункциональная характеристика мастоцитов тимуса крыс при введении механоактивированной формы магния оротата 248
- Sulaymanova R.T.**
Effect of the prenatal action of fulvestrant on the ovaries of the offspring of laboratory mice (Влияние пренатального действия фулвестранта на яичники потомства лабораторных мышей) 256

CONTENTS

THEME OF THE ISSUE: PULMONOLOGY

- Guryanova S.V., Kudryashova N.A., Kataeva A.A., Orozbekova B.T., Kolesnikova N.V., Chuchalin A.G.**
Novel approaches to increase resistance to acute respiratory infections 181
- Oghuvbu E.A., Orhero A.E., Okolie U.C.**
Coronavirus and emergency management in Nigeria 196
- Katel K., Gurung S., Gautam S., Bhattarai M.**
Nursing Awareness of Oxygen Therapy among Nurses at selected District Hospital in Nepal 202
- Abdrakhmanova E.R., Vlasova N.V., Masyagutova L.M., Gizatullina L.G., Rafikova L.A., Chudnovets G.M.**
Comprehensive analysis of the laboratory examination results of patients with an established bronchial asthma diagnosis 209

HEALTH POLICY AND PUBLIC HEALTH

- Efremov V.V., Dolgusheva Yu.A., Ndiokubvayo B.**
Analysis of the epidemiological characteristics and risk factors for epilepsy in the countries of the African continent.....219
- Ndirahisha E., Barasukana P., Nyandwi J., Manirakiza S., Nyandwi R., Baransaka E.**
Cardiovascular risk factors in rural areas: case of the Mabayi health district hospital in Burundi 229

DERMATOLOGY

- Nikonorova V.G., Chrishtop V.V., Rummyantseva T.A.**
Transforming growth factor beta-1 and vascular endothelial growth factor in the recovery and formation of skin scars..... 235
- Mesnyankina O.A., Ryabov S.K.**
Jadassohn anetoderma: clinical observation 243

PHYSIOLOGY

- Chuchkova N.N., Smetanina M.V., Shklyayev A.E., Pazinenko K.A., Kormilina N.V., Kanunnikova O.M.**
Morphofunctional characterization of rat thymus mast cells after administration of magnesium orotate mechanically activated forms 248
- Sulaymanova R.T.**
Effect of the prenatal action of fulvestrant on the ovaries of the offspring of laboratory mice..... 256



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ PULMONOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-181-195

RESEARCH ARTICLE
НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Novel approaches to increase resistance to acute respiratory infections

Svetlana V. Guryanova^{1,2}  , Natalia A. Kudryashova³, Anastasiya Kataeva¹,
Bubusaira T. Orozbekova⁴, Natalia V. Kolesnikova⁵ , Alexandr G. Chuchalin⁶ 

¹Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of Russian Academy of Sciences, *Moscow, Russian Federation*


²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), *Moscow, Russian Federation*

³Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel of the Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russian Federation

⁴Kyrgyz State Academy of Physical Culture and Sports, *Bishkek, Kyrgyzstan*

⁵Kuban State Medical University, *Krasnodar, Russian Federation*

⁶Pirogov Russian National Research Medical University, *Moscow, Russian*

 svgur@mail.ru

Abstract. Relevance. Respiratory infections are the most common in the world. In order to prevent epidemics, there is a need to improve the strategies for organizing medical care and develop new approaches in order to increase the nonspecific resistance, mobilize innate immunity. **Objective.** The aim of this study was to investigate the effect of glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) on the level of expression of markers of differentiation and activation of functionally significant subpopulations of dendritic cells in peripheral blood mononuclear cells of healthy donors, the second aim was to assess the effectiveness of GMDP in the prevention of acute respiratory infections in an unfavorable epidemiological period of the COVID-19 pandemic. **Materials and Methods.** An open comparative study included 309 apparently healthy participants, aged 19–22 years. At the first stage of the study, 42 participants (22 female and 20 male) took the drug Licopid 1 mg for 10 days according to the instructions, 1 tablet 3 times a day in order to prevent acute respiratory infections. Peripheral blood sampling was performed before taking the drug (day 0) and the next day after the last dose of the drug (day 12). Evaluation of the expression of markers of differentiation and activation of dendritic cell subpopulations HLA-DR, CD11c, CD123, CD80, CD83, CCR7, CD3, CD14, CD20 was assessed by flow cytometry. At the same

© Guryanova S.V., Kudryashova N.A., Kataeva A.A., Orozbekova B.T., Kolesnikova N.V., Chuchalin A.G., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

time, mRNA was isolated from mononuclear cells of perfusion blood and, after reverse transcription, the level of gene expression was determined by RT PCR. At the next stage, the effectiveness of the prophylactic use of the drug Licopid in 267 students of the Institute of Physical Culture was assessed in order to prevent acute respiratory infections in an unfavorable epidemiological period; the observation period was 12 months. *Results and Discussion.* A study of the relative quantitative composition of DCs in the peripheral blood of healthy donors by flow cytometry revealed the possibility of an increase in their total number, as well as subpopulations of MDC and PDC under the influence of GMDP. There was a statistically significant increase in the receptors for the chemokine CCR7, which is responsible for the recruitment of DCs to the secondary lymphoid organs. Analysis of the levels of expression of genes *XCR1*, *CD11b*, and *CD103* showed a statistically significant effect of GMDP on an increase in their expression compared to the baseline level (before GMDP intake), with the mean value being higher in participants undergoing moderate exercise. It was found that the use of the drug Licopid 1mg for the purpose of preventing and reducing the seasonal incidence of acute respiratory infections at the stage of basic training of students of the Institute of Physical Culture contributed to a decrease in the incidence of acute respiratory infections within 12 months of observation after taking the drug. The number of episodes of acute respiratory infections decreased 3.7 times, while the group with 3 or more episodes of acute respiratory infections during the year, which constituted 14.5 % of participants, completely disappeared. The maximum efficiency of GMDP was observed in the track and field command, in which the number of participants who had no episodes of acute respiratory infections during the year increased by 7 times. *Conclusion.* Our data complement the modern understanding of the molecular mechanism of action of GMDP and substantiate the possibility of its experimental and clinical use in order to develop new strategies for organizing medical care in order to increase the nonspecific resistance of the organism.

Key words: innate immunity, glucosaminyl muramyl dipeptide, GMDP, mucosal immunity, prevention, acute respiratory infections, dendritic cells, CD80, CD83, CCR7, CD103, XCR1, CD11b

Author contributions. S.V. Guryanova and N.V. Kolesnikova — development of research design; S.V. Guryanova, A.A. Kataeva and N.A. Kudryashova — studies by flow cytometry and RT PCR; B.T. Orozbekova — clinical observation; S.V. Guryanova, N.V. Kolesnikova, B.T. Orozbekova — writing the manuscript; A.G. Chuchalin — editing the manuscript.

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

Received 09.06.2021. Accepted 30.07.2021.

For citation: Guryanova SV, Kudryashova NA, Kataeva AA, Orozbekova BT, Kolesnikova NV, Chuchalin AG. Novel approaches to increase resistance to acute respiratory infections. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):181—195. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-181-195

Introduction

Respiratory diseases are the most common in the world and occupy a leading position in the number of medical visits [1]. The variability of microorganisms, including the evolution of viruses in natural ecosystems [2], the adaptation of bacteria to existing drugs, creates a constant threat of the emergence of new infections [3]. In order to prevent epidemics, there is a need to improve strategies for organizing medical care and the development of new drugs. The development of new vaccines and antibiotics takes a long time, and therefore the task of increasing the nonspecific resistance of the organism becomes urgent, including with the help of immunomodulators, which include ligands of innate immunity receptors [4].

Innate immunity receptors (TLR, NLR, RLR, etc.) are widely represented in cells of all organs

and tissues, but their maximum amount is found in immunocompetent cells and epithelial cells located in mucous membranes and performing barrier functions [5]. The interaction of innate immunity receptors with their ligands normally leads to the initiation of a cascade of reactions aimed at the formation of an adequate immune response and elimination of the pathogen [6—8]. Ligands of innate immunity receptors are widely represented in medical practice as medicines and vaccine components [9—11], they are also widely used in experimental models for research in the field of immunity [12, 13], in particular, muramyl peptides. Muramylpeptides are part of the peptidoglycan of all known bacteria and some fungi. The sensors of muramyl peptides are NOD1 and NOD2 proteins of intracellular localization, which belong to the NLR family of innate immunity receptors. NOD1 recognize fragments of

peptidoglycan from Gram-negative bacteria, NOD2 specifically interact with fragments of peptidoglycan from Gram-negative and Gram-positive bacteria, as a result of which an anti-inflammatory response is initiated. One of the ligands of NOD2 receptor is glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP).

The drug based on GMDP — Licopid — has been used for more than twenty years in medicine to correct the immune status and secondary immunodeficiency states in various nosologies: in surgery — to prevent infectious complications and to correct cytopenias of various etiologies; as part of complex therapy is used in oncology.

The known mechanism of action through NOD2 receptors and its effectiveness in mobilizing an adequate immune response are the basis for the use of GMDP in various pathologies. The use of GMDP in the treatment of children with prolonged acute respiratory viral infections helped to get rid of bacterial complications and reduce relapses [14], in adults it helped to reduce the episodes of acute respiratory viral infections and normalized immunological parameters [15]. The effectiveness of GMDP in activating cellular immunity to fight viral and bacterial infections has been described in details, while the effect of GMDP on dendritic cells (DC) has not been studied. DCs play a leading role in the presentation of antigen to T cells and the formation of antigen-dependent immune responses; they play a central role in the coordination of innate and adaptive immunity, regulation and suppression of inflammatory processes. DC precursors, which are normally present in all tissues and organs, are activated under the action of PAMPs and DAMPs, and their phenotypic and functional characteristics change. The DC community is extremely diverse, several populations are distinguished based on their origin, susceptibility to various activation stimuli, phenotypic and functional characteristics. It is known that, under the action of activation stimuli, the phenotype of dendritic cell precursors changes; markers CCR7, XCR1, and CD103 are expressed on their surface, which makes it possible for them to move in tissues to form an adequate response to an activation stimulus. In addition, dendritic cells provide tolerance to harmless antigens and prevent excessive reactivity of

immunocompetent cells [16]. Dendritic cells are a link between innate and adaptive immunity, coordinating the immune response to bacterial and viral infections, as well as to transformed cells [17].

The aim of this study was to study the effect of GMDP on the level of expression of markers of activation and differentiation of dendritic cells isolated from mononuclear cells of the peripheral blood of healthy donors, as well as to evaluate the effectiveness of the drug Licopid in the prevention of acute respiratory infections (ARI) in an unfavorable epidemiological period.

Materials and methods

An open comparative study involved 309 (42 and 267) participants aged 19—22 years. All study participants provided voluntary informed consent to participate in the study in accordance with the World Medical Association's Declaration of Helsinki (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) and the processing of personal data.

At the first stage of the study, 42 participants (22 female and 20 male, aged 19—22) took the drug Licopid 1 mg (AO Peptek, Russia) according to the instructions for 1 tablet 3 times a day in order to prevent acute viral infections of the respiratory tract for 10 days. Peripheral blood sampling was performed before taking the drug Licopid (day 0) and the next day after the last dose of the drug (day 12). Part of the peripheral blood was used for cytometric analysis, the other part was used for isolation of mononuclear cells followed by PCR.

To determine the quantitative ratio of myeloid dendritic cells (MDC) and plasmacytoid cells (PPC), as well as to determine the phenotype of their subpopulations, cytofluorometric analysis was performed using a NovoCyte Flow Cytometer (ACEA Biosciences Inc., USA). Due to the fact that there is no specific marker characteristic exclusively for DCs, a combination of several markers was used. Phenotyping was performed using markers HLA-DR, CD11c, CD123 against CD3, CD20, CD56, CD14; CD80, CD83, CCR7 (BD Biosciences, USA) were used as differentiation

markers. MDC populations were determined by HLA-DR + CD3- CD14- CD20- CD11c + CD123-, PDC was determined by markers HLA-DR + CD3- CD14- CD20- CD11c + CD123 + (BD Biosciences, USA).

Mononuclear cells (MNCs) were isolated using the Lympholyte CL5015 reagent (Cedarlane Lab. Ltd, Canada), layering venous blood diluted in physiological solution (Paneco, Russia) on the reagent in a ratio of 1: 3, followed by centrifugation at 4 °C. Isolation of mRNA was performed using TRIzol™ Reagent (Thermo Fisher Scientific) according to the manufacturer's procedure. Reverse transcription was performed using the Mint cDNA synthesis kit (Evrogen, Russia). The level of gene expression was determined by RT PCR on a Bio-Rad CFX 96 thermal cycler. The constitutively expressed glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) gene was used as a reference gene (housekeeping gene). Primers used: *XCR1* 5'-CTCCTGTCTACTGCCTGTGTTG-3' (forward), 5'-TGACTGTTCCGGTGTCTCTGTCT-3' (reverse); *CD103* (Integrin Subunit Alpha E) 5'-ACACAAGCCAAAGCCCTTCT-3' (forward), 5'-CAGGCTCTTGACTCTGGGTG -3' (reverse); *GAPDH*: 5'-GGGTGTGAACCATGAGAAGT-3' (forward), 5'-GACTGTGGTCATGAGTCCT-3' (reverse). Gene expression was assessed by formula: $R = 2^{-[\Delta Ct1 - \Delta Ct2]}$, where R is relative expression; Ct is the reaction saturation threshold (cycle threshold); 1- test gene, 2- GAPDH gene. When analyzing the results, we took into account the survey data, which reflected the number of ARIs per year, the level of physical activity, food preferences, in particular probiotics.

The next stage of the investigation was to assess the effectiveness of glucosaminylmuramyl dipeptide in the prevention of acute viral infections of the respiratory tract during an unfavorable epidemiological period. The investigation involved 267 students (130 female and 137 male) studying at the Kyrgyz State Academy of Physical Training and Sports (Bishkek, Kyrgyzstan) at the stage of basic training with moderate physical activity (2—3 hours a day). The participants were divided into two groups: participants in the control group of 124 people (66 female and 58 male) took GMDP 3 mg sublingually per day for 10 days. The

drug Licopid was used according to the indications of the instructions for the prevention of acute respiratory infections. The participants in the comparison group of 143 people (71 female and 72 male) did not use GMDP. The distribution of participants by sport is shown in Table 1.

Table 1

Distribution of research participants (N = 267)
by kind of sport

Type of sport	Sex	Quantity	Overall
Track and field	m	15	30
	f	15	
Boxing	m	29	39
	f	10	
Volleyball	m	27	57
	f	30	
Basketball	m	30	66
	f	36	
Fencing	m	19	36
	f	17	
Martial arts	m	17	39
	f	22	
All (n)	m	137	267
	f	130	
%	m	49	100
	f	51	

The distribution of participants into groups was carried out based on the number of ARI episodes in the previous period (1 year) in order to evenly distribute participants in each group who had 1—2 (28 %), 3 or more (14 %) ARI episodes per year. Time of the study: April 2020 — March 2021. During the observation period, the number of ARI episodes of participants was recorded, data was collected on the number of cases with a confirmed diagnosis of COVID-19 among study participants and their families.

Inclusion criteria were relative health, age 19—20 years, and willingness to participate in the study.

The exclusion criteria for all surveyed groups were smoking, chronic inflammatory and autoimmune diseases.

Statistical data processing was performed using the Mann — Whitney and Wilcoxon tests using the SPSS and Microsoft Excel software. Data are presented as mean and interquartile range. Values at $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results and discussion

The study of the relative amount and phenotypic characteristics of DCs in the peripheral blood of healthy participants by cytofluorimetry showed the DC content of 1.41 % (0.22—1.85 %). After a 10-day course of GMDP application, the amount of the total DC pool increased to 2.72 % (0.93—2.95 %). Along with this, significant changes in functionally significant populations of DC phenotypes were revealed in relation to the initial values before the intake of GMDP, the level of activated myeloid (MDC) and plasmacytoid (PDC) increased 1.9 times, while the ratio between these populations remained at the same level of ~ 1.8 (Fig. 1).

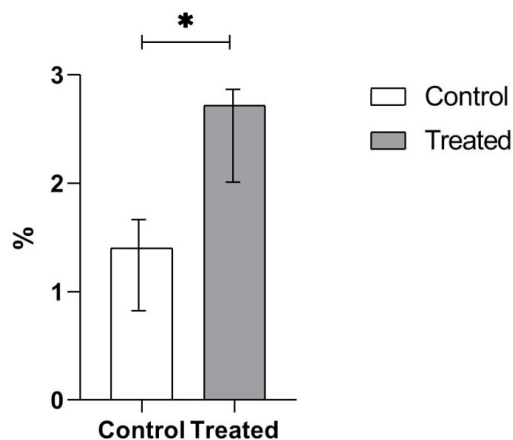


Fig. 1. The relative amount of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in% of the total number of peripheral blood cells of healthy donors (N = 42) before taking GMDP and after a 10-day course

Note: * $p < 0.05$

It is known that the ratio of MDC and PDC in healthy donors is 1.5—2 [19]. The level of deviation of the ratio of MDC and PDC from the level of healthy individuals indicates chronic inflammation, autoimmune processes, oncology and may be the cause of miscarriage [20—22]. In particular, in rheumatoid arthritis, the amount of MDC exceeds the amount of PDC by 10.2 times. This change in subtypes was caused by a 6-fold decrease in PDC compared to PDC healthy donors [23].

It is known that DCs are professional antigen-presenting cells with a complex and heterogeneous

phenotype and functional plasticity [24]. DC precursors are formed in the bone marrow and through the blood enter the secondary lymphoid organs, the mucous epithelium of the barrier tissues (lungs, intestinal mucosa, etc.), and the skin. After interacting with the antigen, DCs differentiate and change their phenotype. The differentiation markers that appeared on their surface — chemotaxis receptors — determine the possibility of DC migration into secondary lymphoid organs for the presentation of antigen to T cells. The interaction of DCs with T cells is determined by surface receptors for DC activation, and the type of T-cell response is regulated by cross-presentation. Depending on the antigen, microenvironment and cross-presenting markers, different T-cell populations can be activated: Th1, Th2, Th17, Treg [17, 20]. In our study, maintaining the ratio of PDC and MDC at the same level under the influence of GMDP indicates the absence of chronic and autoimmune diseases in the study participants. MDC populations were determined by HLA-DR⁺ CD3-CD14⁺ CD20⁺ CD11c⁺ CD123⁻, PDC was determined by markers HLA-DR⁺ D3-CD14⁻ CD20⁻ CD11c⁺ CD123⁺ (Fig. 2).

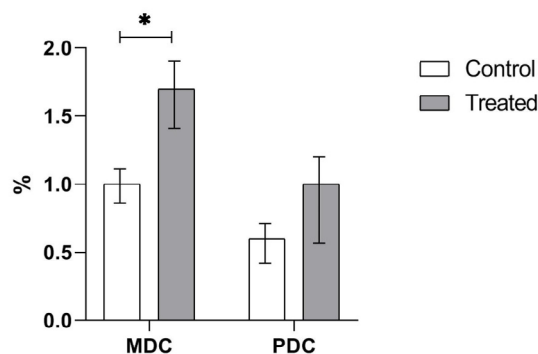


Fig. 2. The relative amount (%) of myeloid (MDC) and plasmacytoid dendritic cells (PDC) expressing the CD80 marker in the peripheral blood of healthy donors (N = 42) before taking GMDP and after a 10-day course

Note: MDC — myeloid DC; PDC — plasmacytoid DC; * $p < 0.05$.

The number of DCs and optimal ratio of their subpopulations is a necessary condition for maintaining immune homeostasis. The degree of their maturity is

also of great importance. In various pathologies, defects were revealed at the stage of DC differentiation. For example, in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, the absence of mature DC has been shown [19]. The main markers that determine DC maturity are CD80, CD83, and CCR7, which ensure DC migration to lymph nodes and interaction with T cells. The study showed that GMDP increases the expression of differentiation markers CD80, CD83 and CCR7 (Fig. 3—5). The ability to influence the degree of DC differentiation can serve as a justification for the previously discovered clinical efficacy of GMDP in psoriasis [11].

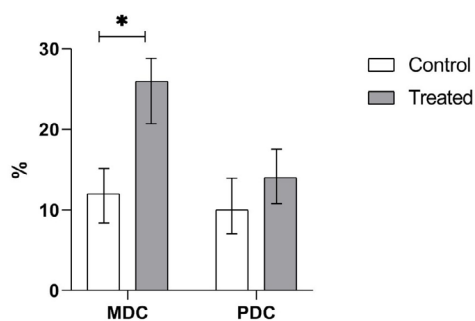


Fig. 3. The relative amount (%) of myeloid (MDC) and plasmacytoid dendritic cells (PDC) expressing the CD80 marker in the peripheral blood of healthy donors (N = 42) before taking GMDP and after a 10-day course

Note: MDC – myeloid DC; PDC – plasmacytoid DC; * p < 0.05.

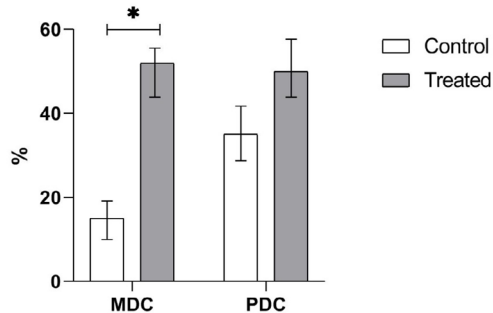


Fig. 4. The relative amount (%) of myeloid (MDC) and plasmacytoid dendritic cells (PDC) expressing the CD83 marker in the peripheral blood of healthy donors (N = 42) before taking GMDP and after a 10-day course

Note: MDC – myeloid DC; PDC – plasmacytoid DC; * p < 0.05.

A significant increase in MDC and PDC with the CCR7 receptor was found compared to the baseline value, when comparing the percentage of dendritic cells expressing the CCR7 marker (CD197) before and after taking GMDP (Fig. 5).

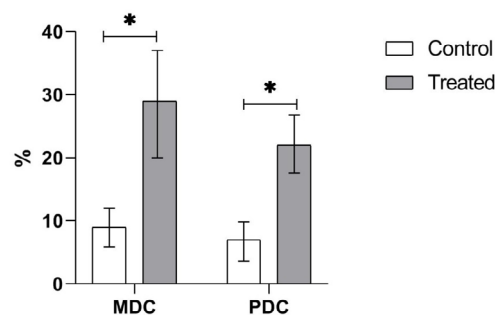


Fig. 5. The relative amount (%) of myeloid (MDC) and plasmacytoid dendritic cells (PDC) expressing the CCR7 marker in the peripheral blood of healthy donors (N = 42) before taking GMDP and after a 10-day course

Note: MDC – myeloid DC; PDC – plasmacytoid DC; * p < 0.05.

CCR7 is a receptor for β -chemokines CCL19 and CCL21, it ensures the migration of DCs to afferent lymphatic vessels, homing of T cells to secondary lymphoid organs, and also coordinates the movement of B cells in lymph node follicles to the border of B and T cell regions for interaction with Th. In the external endothelial venules, CCL21 is expressed, interacting with which CCR7 directs immune cells to the secondary lymphoid organs. Thus, CCR7 is important for the formation of an antigen-specific immune response, ensuring the transport of DCs to secondary lymphoid organs [25—27]. In addition, constitutively expressed CCR7 provides self-tolerance [28] as well as tolerance to harmless antigens, including food and inhalation antigens [26, 27].

It was found that PDCs expressing CCR7 had a more significant increase when exposed to GMDP than MDCs (3.3 and 1.9 times, respectively). It should be noted that MDCs represent a heterogeneous population of DCs, which are divided into subpopulations DC1 and DC2, which differ phenotypically and functionally. Despite the fact that both subpopulations are able to capture antigen, migrate to secondary lymphoid organs

and present antigen to T cells, DC1 and DC2 differ in their ability to respond to different components of the microenvironment and activate T cells. The DC1 subpopulation expresses XCR1 and CD103 is capable of activating cytotoxic T cells and shifting the T helper balance towards Th1. DC2 express CD11b and shift the balance towards Th2, while both subpopulations are able to activate Th17 [29].

It is known that in normal peripheral blood DC1 and DC2 are present in insignificant amounts: 0.3—0.8 % DC1 and 0.02—0.06 % DC2, in contrast to other types of cells, such as MPC and Langerhans cells [29]. In this regard, changes in the expression of genes of activation markers under the influence of GMDP for these subpopulations were studied by PCR. For these purposes, the *XCR1*, *CD11b* and *CD103* genes were selected. The choice of these genes is due to the fact that infections of bacterial and viral etiology induce the appearance on the membrane of chemokine receptors (CCR7, XCR1), a receptor for the complement component (CD11b), and a receptor for E-cadherin — Integrin Subunit Alpha E (CD103). Expression of XCR1, CD11b and CD103 receptors indicates the activation of cells, promotes their migration into the follicles of the lymph nodes with subsequent movement into the zone of inflammation of the barrier tissues and indicates the implementation of the immune response.

XCR1 is a chemokine receptor that takes part in the cooperative interaction of T cells and DCs in response to an antigen in barrier tissues. In this study, the level of transcription of the XCR1 gene increased after the application of GMDP by 1.5 times (Fig. 6).

It is known that dendritic cells expressing the XCR1 receptor play a major role in maintaining immune homeostasis of the intestinal mucosa [30] and the mucous membranes of the upper respiratory tract [31]. The presence of XCR1 on DC ensures the formation of memory T cells and, as a consequence, a rapid immune response during secondary infection with viral and parasitic infections [32]. In addition, expression of XCR1 on DCs is also required for the maturation of regulatory T cells, for maintaining self-tolerance and suppressing inflammation [33]. One of

the mechanisms for controlling excessive inflammation in the mucous membrane by dendritic cells with XCR1 is the production of transforming growth factor- β 1 and retinoic acid from vitamin A, which causes the induction of peripheral T-regulatory cells and the synthesis of anti-inflammatory cytokines. [34]. The discovered ability of GMDP to increase the expression of XCR1 demonstrates the capacity of GMDP to control excessive inflammation in mucosal tissues.

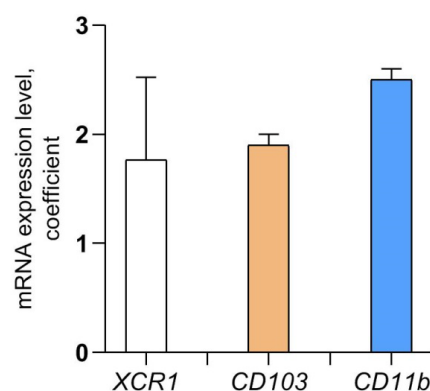


Fig. 6. Changes in mRNA transcription levels of genes XCR1, CD103 and CD11b in peripheral blood mononuclear cells of healthy donors (N=42) after a 10-day course of GMDP in relation to the initial level before usage GMDP; $p < 0.05$.

CD103 — ITGAE (alpha E integrin subunit) is an E-cadherin receptor and mediates adhesion to epithelial cells. E-cadherin is one of the main molecules of Ca^{2+} -dependent cell-cell adhesion in epithelial tissues. CD103 is present on T cells and DCs for migration to the site of inflammation [35—37]. CD103+ DCs located in the lungs, intestines and skin, through cross-presentation, present a cytotoxic T cell-processed mechanism, providing protection against infection. CD103+ DCs influence the formation of regulatory T cells, limiting inflammatory responses and maintaining homeostasis [38]. The effect of GMDP on the expression of the CD103 gene is shown in (Fig. 6).

It should be noted that CD103 plays a key role in lung clearance from influenza virus [39] with cross-presentation protecting dendritic cells from moreover,

cross-presentation protects dendritic cells from infection with influenza virus [40]. The presence of CD103 + DC and CD103 + T cells is a predictor of a favorable outcome in oral cancer therapy [41]. The ability to enhance the expression of CD103, discovered in this study explains the positive clinical effects of GMDP in pulmonology [10, 14, 15].

Integrin alpha-M (CD11b) is a receptor for the C3b component of complement, recognizes fibrinogen and cell adhesion molecules present on the membranes of endothelial cells and leukocytes. The effect of GMDP on the increase in the expression of the *CD11b* gene is shown in (Fig. 6). It is known that *CD11b* participates in site-specific localization of DCs together with [34], constitutively supporting the maturation of Th17 [42]. CD11b+ DCs express proteins that provide contacts with epithelial cells in order to capture by dendrites, representatives of microorganisms of the intestinal lumen [43].

Dendritic cells represent a heterogeneous population of cells with a high level of plasticity. The appearance of various markers on their surface upon activation is finely regulated by inflammatory stimuli, and, which is important, triggers feedback mechanisms that stop and complete the process of inflammation. The study of the effect of GMDP on the expression of phenotypic markers of DC can supplement our understanding of the mechanisms of the implementation of the immune response upon activation of innate immunity receptors, manifested not only in the initiation of inflammatory stimuli, but also in their arrest, preventing excessive inflammation observed in experiment and clinical practice [44, 45].

An increase in the expression levels of differentiation markers via GMDP indicates its ability to regulate DC recruitment and the ability to influence the direction of the immune response.

It should be noted that when analyzing the results of gene expression under the influence of GMDP, the expression results were grouped according to the survey data, which reflected the number of ARIs per year, the level of physical activity, food preferences, and diet in order to identify significant factors. It turned out that gender, the number of ARIs per year and food

preferences in this group were not significant, and the participants grouped according to these characteristics had the same values as the entire group. At the same time, the study participants (N = 9), experiencing moderate physical activity (2—3 hours per day), had median values in relation to the rest of the participants were higher (000 versus 000), which confirms the beneficial effect of moderate physical activity on stabilization and maintenance of the reactive ability of immunocompetent cells.

Thus, a statistically significant effect of GMDP on the expression of genes of DC activation markers XCR1, CD11b, and CD103 was observed in comparison with the initial state (before taking the drug Licopid) of healthy donors 19—20 years old, and the mean value was higher in participants experiencing moderate physical exercise.

The data obtained explain the clinical results with the use of GMDP for the prevention of acute respiratory diseases in 267 students of the Institute of Physical Culture, experiencing moderate physical activity (2—3 hours per day).

The use of the drug Licopid 1mg in order to prevent and reduce the seasonal incidence of acute respiratory infections at the stage of basic training of students of the Institute of Physical Culture contributed to a decrease in the incidence of acute respiratory infections within 12 months of observation after taking the drug. If, before taking the drug Licopid, 42.7 % of participants had a history of acute respiratory infections in the previous 12 months of observation, then after using the drug, this value dropped to 11.4 % (Table 2).

It should be noted that the use of GMDP completely disappeared the group with 3 or more episodes of acute respiratory infections during the year, which accounted for 14.5 % of participants. At the same time, in the comparison group, the number of ARIs during the observed period did not change significantly. Obviously, the number of ARI episodes after taking GMDP has decreased to a much greater extent, since the group that had 3 or more ARI episodes per year has completely disappeared. Analysis of the results of the GMDP effect by kind of sport showed that the greatest efficiency was observed in the student group track and field, in which

the number of participants who had no episodes of acute respiratory infections during the year increased by 7 times. In sports using general equipment (volleyball and basketball), the number of students of the Institute of Physical Culture, who have never been sick has increased by 50 % or more. In contact sports — boxing and martial arts — the use of GMDP also significantly

contributed to a decrease in ARI episodes. At the same time, there was no statistically significant change in fencing, but the most favorable situation was observed in this kind of sport — 85 % of students specialized in this kind of sport, did not have acute respiratory infections during the year.

Table 2

The number of episodes of acute respiratory infections per year before and after taking GMDP

Type of sport	Before taking GMDP			After taking GMDP			Overall
	1–2 times per year	More than 3 times per year	Were not sick within a year	1 time per year	2 times per year	Were not sick within a year	
Track and field athletics	9	5	2	1	1	14	16
Boxing	7	2	9	1	1	16	18
Volleyball	6	4	14	2	0	22	24
Basketball	5	5	18	3	1	24	28
Fencing	2	1	16	0	2	17	19
Martial arts	6	1	12	1	1	17	19
All (n)	35	18	71	8	6	110	124
%	28.2	14.5	57.3	6.6	4.8	88.6	100

It is known that, with the exception of injuries, upper respiratory tract diseases are the most frequent manifestation of the disease in [46–48]. Although the frequency of ARI in athletes is comparable to the frequency in the general population, the timing differs from typical seasonal fluctuations, episodes appear more often in the pre-competition period and during the competition [49]. The unfavorable state of the upper respiratory tract has a negative impact on aerobic processes, muscle contraction and information processing ability [50–51]. The maximum number of episodes of acute respiratory infections in the group of athletes in comparison with athletes of other sports indicates the tension of mucosal immunity and a decrease in the adaptive capabilities of the organism. A 7-fold reduction in this group of ARI episodes when

taking GMDP confirms its effectiveness in increasing the body's resistance to acute viral infections of the respiratory tract, previously established for children and adults [52].

The next stage of the study was to analyze the effect of GMDP on the body's resistance to acute viral infections of the respiratory tract in a difficult epidemiological situation against the background of an increase in the incidence of COVID-19.

During the entire observation period, cases of COVID-19 diseases were recorded in students of the Institute of Physical Culture and their family members of the main group (Table 3) and the comparison group (Table 4). All COVID-19 episodes in both groups were mild, moderate and severe, with no deaths.

Table 3

Students of the Institute of Physical Culture who have had contact with family members with a confirmed diagnosis of COVID-19 who have taken GMDP

Type of sport	Were in contact with someone diagnosed with COVID-19						Were not in contact with someone diagnosed with COVID-19			Overall		
	Mild course of the disease (were not hospitalized)			Traditional course of the disease (hospitalized)								
Track and field	7	m	4	3	m	1	6	m	4	16	m	9
		f	3		f	2		f	2		f	7
Boxing	9	m	8	2	m	2	7	m	3	18	m	13
		f	1		f	0		f	4		f	5
Volleyball	6	m	3	2	m	1	16	m	9	24	m	13
		f	3		f	1		f	7		f	11
Basketball	9	m	5	3	m	2	16	m	5	28	m	12
		f	4		f	1		f	11		f	16
Fencing	7	m	5	2	m	0	10	m	6	19	m	11
		f	2		f	2		f	4		f	8
Martial arts	9	m	5	1	m	0	9	m	3	19	m	8
		f	4		f	1		f	6		f	11
All (n)	47	m	30	13	m	6	64	m	30	124	m	66
		f	17		f	7		f	34		f	58
%	37.9			10.5			51.6			100		

In the group taking GMDP, 48.4 % of participants were in contact with a COVID-19 patient, while 98.4 % of participants did not have COVID-19.

Comparison of the episodes of the disease among the participants revealed that in the group taking GMDP, 2 people had a history of confirmed COVID-19, which is 1.6 %. In the comparison group, who did not take GMDP, this figure is 6 times higher — 9.8 % (14 people) (Fig. 7).

It should be noted that 2 study participants who took GMDP and had a history of confirmed COVID-19 had a mild coronavirus infection, unlike those in the group who did not receive GMDP: 4 out of 14 required medical attention.

Adverse reactions after the use of GMDP corresponded to those set out in the instructions, were

mild and did not require discontinuation of the drug, 75.4 % of the participants did not experience adverse reactions.

Thus, the use of the drug Licopid contributed to a 3.7-fold decrease in the number of students of the Institute of Physical Culture who had ARI during the year, and the number of ARI episodes decreased to a much greater extent, since the group that had 3 or more ARI episodes per year completely disappeared. The use of GMDP contributed to an increase in nonspecific resistance and protection of 98.4 % of participants from COVID-19 during an unfavorable epidemiological period (April 2020 — March 2021). For the first time, the study covers a large group of participants with moderate physical activity, who used Licopid for prophylaxis.

Table 4

**Students of the Institute of Physical Culture from the comparison group (age from 19–20 years old)
who had contact with a patient with COVID-19.**

Type of sport	Were in contact with someone diagnosed with COVID-19						Were not in contact with someone diagnosed with COVID-19			Overall		
	Mild course of the disease (were not hospitalized)			Traditional course of the disease (hospitalized)								
Track and field	8	m	3	2	m	1	4	m	2	14	m	6
		f	5		f	1		f	2		f	8
Boxing	12	m	11	4	m	2	5	m	3	21	m	16
		f	1		f	2		f	2		f	5
Volleyball	21	m	10	3	m	2	9	m	2	33	m	14
		f	11		f	1		f	7		f	19
Basketball	23	m	12	5	m	2	10	m	4	38	m	18
		f	11		f	3		f	6		f	20
Fencing	9	m	5	1	m	0	7	m	3	17	m	8
		f	4		f	1		f	4		f	9
Martial arts	10	m	6	1	m	0	9	m	3	20	m	9
		f	4		f	1		f	6		f	11
All (n)	83	m	47	16	m	7	44	m	17	143	m	71
		f	36		f	9		f	27		f	72
%	58.0			11.2			30.8			100		

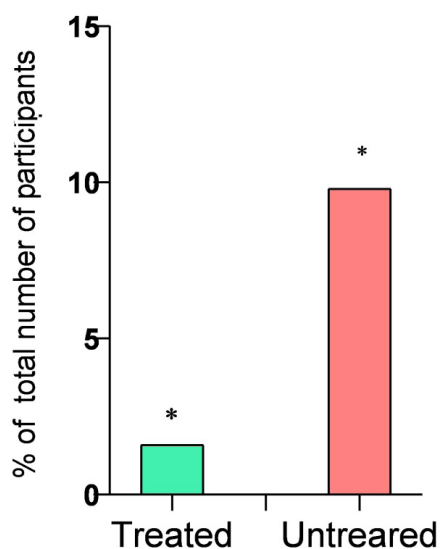


Fig. 7. Number of participants (%) in the study (N = 267, age 19–20 years) with a confirmed COVID-19 disease during 12 months of observation; * p < 0.05.

This clinical observation is consistent with the previously obtained results of the positive effect of GMDP in the prevention of acute respiratory infections in children and adults [14, 15, 52].

The limitation of this study includes the narrow age range of the participants.

Our data reveal the molecular mechanism of GMDP action on functionally significant DC subpopulations and substantiate the clinical efficacy of GMDP use in the prevention of acute respiratory infections in 267 apparently healthy donors with moderate physical activity.

Conclusion

1. A new way of managing the recruitment of immune competent cells was discovered.
2. The possibility of a directed change in the phenotype of functionally significant subpopulations

of dendritic cells under the action of an agonist of NOD2 receptors of innate immunity was established.

3. Glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) promotes an increase in the amount of DCs, and significantly increases the expression of markers of differentiation and activation of DC.

4. Thus, new molecular mechanisms of GMDP action on DCs have been revealed and its clinical efficacy in the prevention of acute respiratory infections has been substantiated.

5. The experimental data explain the molecular mechanism of action of GMDP in the prevention of acute respiratory infections in people leading an active lifestyle, with moderate physical activity.

References/ Библиографический список

1. Troy NM, Bosco A. Respiratory viral infections and host responses; insights from genomics. *Respir Res.* 2016;17:156. DOI: 10.1186/s12931-016-0474-9
2. Chuchalin AG. COVID-19 and human security. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(3):253—254. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200717 (in Russian)
[Чучалин АГ. COVID-19 и безопасность человека. *Терапевтический архив.* 2021;93(3):253—254.]
3. Andersson DI, Balaban NQ, Baquero F, Courvalin P, Glaser P, Gophna U, Kishony R, Molin S, Tønnum T. Antibiotic resistance: turning evolutionary principles into clinical reality. *FEMS Microbiol Rev.* 2020;44(2):171—188. DOI: 10.1093/femsre/fuaa001
4. Khaitov RM. Immunomodulators: myths and reality. *Immunologiya.* 2020;41(2):101—106. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106 (in Russian)
[Хайтов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. *Иммунология.* 2020 № 41(2). С.101—106. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106]
5. Lavelle E, Murphy C, O'Neill L, Creagh EM. The role of TLRs, NLRs, and RLRs in mucosal innate immunity and homeostasis. *Mucosal Immunol.* 2010;3:17—28. DOI: 10.1038/mi.2009.124
6. Khaitov RM. Immunology: structure and function of immune system. *Textbook.* 2nd, renewed. M.: GEOTAR-Media, 2019. 328 p. (in Russian)
[Хайтов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие. 2-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 328 с.]
7. Guryanova SV, Makarov EA, Meshcheryakova EA. Immunostimulating properties of GMDP and its analogues. *1st All-Union Immunological Congress (Sochi, July 15—17, 1989).* Abstract Book. M.: 1989;1:297. (in Russian)
[Гурьянова С.В., Макаров Е.А., Мещерякова Е.А. Иммуностимулирующие свойства ГМДП и его аналогов. I-ый Всесоюзный иммунологический съезд (Сочи, 15—17 июля 1989 г.). Тезисы докладов. М., 1989. Т. 1. С. 297.]
8. Guryanova S, Shvydchenko I, Kudryashova N. Bacterial agonist of innate immunity LPS regulates spontaneous and induced production of alfa defensins of human neutrophils in vitro. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019;74(Suppl.106): 794. TP1556. DOI: 10.1111/all.13961
9. Benko S, Magyarics Z, Szabó A, Rajnavölgyi E. Dendritic cell subtypes as primary targets of vaccines: the emerging role and cross-talk of pattern recognition receptors. *Biol Chem.* 2008;389(5):469—85. DOI: 10.1515/bc.2008.054.
10. Guryanova SV, Khaitov RM. Strategies for Using Muramyl Peptides — Modulators of Innate Immunity of Bacterial Origin — in Medicine. *Frontiers in Immunology.* 2021;12:607178. DOI: 0.3389/fimmu.2021.607178
11. Guryanova S, Udzhukhu V and Kubylynsky A. Pathogenetic Therapy of Psoriasis by Muramyl Peptide. *Front. Immunol.* 2019;10:1275. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01275
12. Xiao Q, Li X, Li Y, Wu Z, Xu C, Chen Z, He W. Biological drug and drug delivery-mediated immunotherapy. *Acta Pharm Sin B.* 2021;11(4):941—960. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.12.018
13. Rechkina EA, Denisova GF, Masalova OV, Lideman LF, Denisov DA, Lesnova EI, Ataullakhanov RI, Gur'ianova SV, Kushch AA. Epitope mapping of antigenic determinants of hepatitis C virus proteins by phage display. *Mol Biol (Mosk).* 2006;40(2):357—68. PMID: 16637277
14. Ivanova V.V., Govorova L.V., Vershinina E.N. The effect of immunomodulatory therapy on the metabolic response of lymphocytes in ARVI patients against the background of herpes infection. *Childhood infections.* 2006;5(2):6—11. (in Russian)
[Иванова В.В., Говорова Л.В., Вершинина Е.Н. Влияние иммуномодулирующей терапии на метаболический ответ лимфоцитов у больных ОРВИ на фоне герпетического инфицирования. *Детские инфекции.* 2006. Т. 5. № 2. С. 6—11.]
15. Serkova N.A., Serkov I.L., Kulakov A.V. The use of a new domestic immunocommodator Likopid to reduce seasonal incidence. *Immunologiya.* 2000;3: 62—63. (in Russian)
[Серкова Н.А., Серков И.Л., Кулаков А.В. Использование нового отечественного иммуномодулятора Ликопида для снижения сезонной заболеваемости // *Иммунология.* 2000. № 3. С. 62—63.]
16. Hintzen G, Ohl L, del Rio ML, Rodriguez-Barbosa JI, Pabst O, Kocks JR. Induction of tolerance to innocuous inhaled antigen relies on a CCR7-dependent dendritic cell-mediated antigen transport to the bronchial lymph node. *J Immunol.* 2006;177:7346—54. DOI: 10.4049/jimmunol.177.10.7346
17. Granot T, Senda T, Carpenter DJ, Matsuoka N, Weiner J, Gordon CL, Miron M, Kumar BV, Griesemer A, Ho SH, Lerner H, Thome JJC, Connors T, Reizis B, Farber DL. Dendritic Cells Display Subset and Tissue-Specific Maturation Dynamics over Human Life. *Immunity.* 2017;46(3):504—515. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.02.019
18. Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat. Immunol.* 2015;16:343—53. DOI: 10.1038/ni.3123.
19. Jongbloed SL, Lebre MC, Fraser AR, Gracie JA, Sturrock RD, Tak PP, McInnes IB. Enumeration and phenotypical analysis of distinct dendritic cell subsets in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1): R15. DOI: 10.1186/ar1864.
20. Chrisikos TT, Zhou Y, Slone N, Babcock R, Watowich SS, Li HS. Molecular regulation of dendritic cell development and function in

- homeostasis, inflammation, and cancer. *Mol Immunol*. 2019;110:24—39. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.01.014
21. Ehrentraut S, Sauss K, Neumeister R, Luley L, Oettel A, Fettke F, Costa S-D, Langwisch S, Zenclussen AC and Schumacher A (2019) Human Miscarriage Is Associated With Dysregulations in Peripheral Blood-Derived Myeloid Dendritic Cell Subsets. *Front Immunol*. 10:2440. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02440
22. Sarkar S, Fox DA. Dendritic cells in rheumatoid arthritis. *Front Biosci*. 2005 Jan 1;10:656—65. doi: 10.2741/1560. PMID: 15569606
23. Falaleeva SA, Kurilin VV, Shkaruba NS, Chumasova OA, Sizikov AE, Sennikov SV. Subtype characteristics of dendritic cells from peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Medical Immunology*. 2013;15(4):343—350.
24. Steinman RM. Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:1—22.
25. Riol-Blanco L, Sánchez-Sánchez N, Torres A, Tejedor A, Narumiya S, Corbí AL, Sánchez-Mateos P, Rodríguez-Fernández JL. The chemokine receptor CCR7 activates in dendritic cells two signaling modules that independently regulate chemotaxis and migratory speed». *Journal of Immunology*. 2005;174(7):4070—80. DOI: 10.4049/jimmunol.174.7.4070
26. Ohl L, Mohaupt M, Czeloth N, Hintzen G, Kiafard Z, Zwirner J, et al. CCR7 governs skin dendritic cell migration under inflammatory and steady-state conditions. *Immunity*. 2004;21:279—88. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.06.014
27. Kurobe H, Liu C, Ueno T, Saito F, Ohigashi I, Seach N, et al. CCR7-dependent cortex-to-medulla migration of positively selected thymocytes is essential for establishing central tolerance. *Immunity*. 2006;24:165—77. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.12.011
28. Worbs T, Bode U, Yan S, Hoffmann MW, Hintzen G, Bernhardt G. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med*. 2006;203:519—27. DOI: 10.1084/jem.20052016
29. Worbs T, Hammerschmidt SI, Förster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):30—48.
30. Ohta T, Sugiyama M, Hemmi H, Yamazaki C, Okura S, Sasaki I. Crucial roles of XCR1-expressing dendritic cells and the XCR1-XCL1 chemokine axis in intestinal immune homeostasis. *Sci Rep*. 2016;6:23505. DOI: 10.1038/srep23505
31. Kroczyk RA, Henn V (2012). «The Role of XCR1 and its Ligand XCL1 in Antigen Cross-Presentation by Murine and Human Dendritic Cells». *Frontiers in Immunology*. 3: 14. doi:10.3389/fimmu.2012.00014
32. Alexandre YO, Ghilas S, Sanchez C, Le Bon A, Crozat K, Dalod M. XCR1+ dendritic cells promote memory CD8+ T cell recall upon secondary infections with *Listeria monocytogenes* or certain viruses. *J Exp Med*. 2016;213(1):75—92. DOI: 10.1084/jem.20142350
33. Lei Y, Ripen AM, Ishimaru N, Ohigashi I, Nagasawa T, Jeker LT, Bösl MR, Holländer GA, Hayashi Y, Malefyt Rde W, Nitta T, Takahama Y. Aire-dependent production of XCL1 mediates medullary accumulation of thymic dendritic cells and contributes to regulatory T cell development. *The Journal of Experimental Medicine*. 2011. 208(2):383—94. DOI:10.1084/jem.20102327
34. Denning TL, Norris BA, Medina-Contreras O, Manicassamy S, Geem D, Madan R, Karp C L, Pulendran B. Functional specializations of intestinal dendritic cell and macrophage subsets that control Th17 and regulatory T cell responses are dependent on the T cell/APC ratio, source of mouse strain, and regional localization. *J Immunol*. 2011;187(2):733—747. DOI:10.4049/jimmunol.1002701
35. Lehmann J, Huehn J, de la Rosa M, Maszyzna F, Kretschmer U, Krenn V, Brunner M, Scheffold A, Hamann A. Expression of the integrin alpha Ebeta 7 identifies unique subsets of CD25+ as well as CD25-regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(20):13031—6. DOI:10.1073/pnas.192162899
36. Johansson-Lindbom B, Svensson M, Pabst O, Palmqvist C, Marquez G, Förster R, Agace WW. Functional specialization of gut CD103+ dendritic cells in the regulation of tissue-selective T cell homing. *J. Exp. Med*. 2005;202(8):1063—73. DOI: 10.1084/jem.20051100
37. Allakhverdi Z, Fitzpatrick D, Boisvert A, Baba N, Bouguermouh S, Sarfati M, Delespesse G. Expression of CD103 identifies human regulatory T-cell subsets. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006;118(6):1342—9. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.034
38. del Rio ML, Bernhardt G, Rodriguez-Barbosa JJ, Förster R. Development and functional specialization of CD103+ dendritic cells. *Immunol Rev*. 2010;234(1):268—81. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2009.00874.x
39. Ho AW, Prabhu N, Betts RJ, Ge MQ, Dai X, Hutchinson PE, et al. Lung CD103+ dendritic cells efficiently transport influenza virus to the lymph node and load viral antigen onto MHC class I for presentation to CD8 T cells. *J Immunol*. 2011;187:6011—21. DOI: 10.4049/jimmunol.1100987
40. Helft J, Manicassamy B, Guernonprez P, Hashimoto D, Silvina A, Agudo J. Cross-presenting CD103+ dendritic cells are protected from influenza virus infection. *J Clin Invest*. 2012;122:4037—47. DOI: 10.1172/JCI60659
41. Xiao Y, Li H, Mao L, Yang QC, Fu LQ, Wu CC, Liu B, Sun ZJ. CD103+ T and Dendritic Cells Indicate a Favorable Prognosis in Oral Cancer. *Journal of Dental Research*. 2019:002203451988261. DOI: 10.1177/0022034519882618
42. Denning TL, Wang YC, Patel SR, Williams IR, Pulendran B. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. *Nat Immunol*. 2007;8:1086—1094.
43. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, Granucci F, Kraehenbuhl JP, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*. 2001;2:361—367.
44. Meshcheryakova E, Guryanova S, Makarov E, Alekseeva L, Andronova T, Ivanov V. Prevention of experimental septic shock by pretreatment of mice with muramyl peptides. *Int Immunopharmacol*. 2001;1(9—10):1857—65. DOI: 10.1016/s1567-5769(01)00111-4.
45. Khaitov RM, Pinegin BV, Butakov AA. Immunotherapy of infectious postoperative complications using a new immunostimulant glycopin. *Immunology*. 1994;2:47—50.
46. Colbey C., Cox, A.J., Pyne, D.B. et al. Upper Respiratory Symptoms, Gut Health and Mucosal Immunity in Athletes. *Sports Med*. 2018;48:65—77. https://doi.org/10.1007/s40279-017-0846-4
47. Engebretsen L, Soligard T, Steffen K. Sports injuries and illnesses during the London Summer Olympic Games 2012. *Br J Sports Med*. 2013;47:407—14.
48. Palmer-Green D, Elliott N. Sports injury and illness epidemiology: Great Britain Olympic Team (TeamGB) surveillance

during the Sochi 2014 Winter Olympic Games. *Br J Sports Med.* 2014;49:25—9.

49. Gleeson M, Pyne DB. Respiratory inflammation and infections in high-performance athletes. *Immunol Cell Biol.* 2016;94:124—31.





50. Smith AP. Effects of the common cold on mood, psychomotor performance, the encoding of new information, speed of working memory and semantic processing. *Brain Behav Immun.* 2012;26:1072—6.

51. Smith A. A review of the effects of colds and influenza on human performance. *J Soc Occup Med.* 1989;39:65—8.

52. Guryanova, S.V., Khaitov R.M. Glucosaminyl muramyldipeptide in treatment and prevention of infectious diseases. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2020;9(3):79—86. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-79-86 (in Russian)

[Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии и профилактике инфекционных заболеваний // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9. № 3. С. 79—86.]

Современные методы увеличения сопротивляемости острым респираторным инфекциям

С.В. Гурьянова^{1,2}  , Н.А. Кудряшова³, А.А. Катаева¹, Б.Т. Орозбекова⁴,
Н.В. Колесникова⁵ , А.Г. Чучалин⁶ 

¹ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация


² Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

³ Институт Биохимической Физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Кыргызская государственная академия физической культуры и спорта, г. Бишкек, Кыргызстан

⁵ Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация

⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация

 svgur@mail.ru

Аннотация. *Актуальность.* Респираторные инфекции являются наиболее распространенными в мире. В целях предотвращения эпидемий возникает необходимость в совершенствовании стратегий организации медицинской помощи и разработке новых подходов с целью повышения неспецифической резистентности организма, мобилизации врожденного иммунитета. *Целью* настоящего исследования явилось изучение влияния глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) на уровень экспрессии маркеров дифференцировки и активации функционально значимых субпопуляций дендритных клеток в мононуклеарных клетках периферической крови здоровых доноров, а также оценка эффективности ГМДП при профилактике острых респираторных инфекций в неблагоприятный эпидемиологический период. *Материалы и методы.* Открытое сравнительное исследование включало 309 условно здоровых участников, возраст 19—22 года. На первом этапе исследования 42 участника (22 девушки и 20 юношей) принимали в течение 10 дней препарат ликолипид 1 мг согласно инструкции по 1 таблетке 3 раза в день с целью профилактики острых респираторных инфекций. Отбор периферической крови производили до приема препарата (день 0) и на следующий день после последнего приема препарата (день 12-й). Оценку экспрессии маркеров дифференцировки и активации субпопуляций дендритных клеток HLA-DR, CD11c, CD123, CD80, CD83, CCR7, CD3, CD14, CD20 оценивали методом проточной цитометрии. Параллельно выделяли мРНК из мононуклеарных клеток периферической крови и после обратной транскрипции определяли уровень экспрессии генов методом RT-PCR. На следующем этапе оценивалась эффективность профилактического применения препарата ликолипид у 267 студентов Института физической культуры с целью предотвращения острых респираторных инфекций в неблагоприятный эпидемиологический период, период наблюдения составил 12 месяцев. *Результаты и обсуждение.* Исследование относительного количественного состава ДК в периферической крови здоровых доноров

методом проточной цитометрии выявило возможность увеличения их общего количества, а также субпопуляций МДК и ПДК под действием ГМДП. Наблюдалось статистически значимое повышение рецепторов хемокина CCR7, ответственного за рекрутирование ДК во вторичные лимфоидные органы. Анализ уровней экспрессии генов XCR1, CD11b и CD103 показал статистически значимый эффект воздействия ГМДП на увеличение их экспрессии по сравнению с исходным уровнем (до приема ГМДП), причем среднее значение оказалось выше у участников эксперимента, испытывающих умеренные физические нагрузки. Обнаружено, что применение препарата ликопид 1мг с целью профилактики и снижения сезонной заболеваемости ОРЗ на этапе базовой подготовки спортсменов способствовало снижению заболеваемости ОРЗ в течение 12 месяцев наблюдения после приема препарата. Количество эпизодов ОРЗ в анамнезе уменьшилось в 3,7 раз, при этом полностью исчезла группа с 3 и более эпизодами ОРЗ в течение года, составлявшая 14.5 % спортсменов. Наибольшая эффективность ГМДП наблюдалась в группе легкой атлетики, в которой количество участников исследования, не имевших эпизодов ОРЗ в течение года, увеличилось в 7 раз. **Выводы.** Полученные данные дополняют современные представления молекулярного механизма действия ГМДП и обосновывают возможность его экспериментального и клинического применения для разработки новых стратегий организации медицинской помощи с целью повышения неспецифической резистентности организма.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, глюкозаминилмурамилдипептид, ГМДП, мукозальный иммунитет, профилактика, острые респираторные инфекции, дендритные клетки, CD80, CD83, CCR7, CD103, XCR1, CD11b

Вклад авторов: С.В. Гурьянова и Н.В. Колесникова — разработка дизайна исследования; С.В. Гурьянова, Н.А. Кудряшова и А.А. Катаева — исследования методами проточной цитометрии и RT PCR; Б.Т. Орозбекова — клиническое наблюдение; С.В. Гурьянова, Н.В. Колесникова, Б.Т. Орозбекова — подготовка рукописи; А.Г. Чучалин — редактирование рукописи.

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила 09. 06. 2021. Принята 30. 07. 2021.

Для цитирования: Guryanova S.V., Kudryashova N.A., A.A. Kataeva, Orozbekova B.T., Kolesnikova N.V., Chuchalin A.G. Novel approaches to increase resistance to acute respiratory infections // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 3. С. 181—195. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-181-195

Corresponding author: Svetlana V. Guryanova — PhD, Research Scientist, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, RUDN University, 177997, ul. Miklukho-Maklayay, 16/10, Moscow, Russian Federation. E-mail: svgur@mail.ru

Guryanova S.V. ORCID 0000-0001-6186-2462
Kolesnikova N.V. ORCID 0000-0002-9773-3408
Chuchalin A.G. ORCID 0000-0002-6808-5528

Ответственный за переписку: Гурьянова Светлана Владимировна — кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Российский университет дружбы народов, Российская Федерация, 117997, Москва, ул.Миклухо-Маклая 16/10. E-mail: svgur@mail.ru

Гурьянова С.В. SPINкод: 6722-8695; ORCID 0000-0001-6186-2462
Колесникова Н.В. ORCID 0000-0002-9773-3408
Чучалин А.Г. ORCID 0000-0002-6808-5528



DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-196-201

RESEARCH ARTICLE
НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Coronavirus and emergency management in Nigeria

Ejiroghene A. Oghuvbu  , Abraham E. Orhero , Ugo C. Okolie 

Delta State University, Abraka, Nigeria

 augustine4best@yahoo.com

Abstract. *Relevance.* This study examines the efforts of the Nigerian government towards managing the coronavirus infection. COVID-19 is an infectious disease that originated from Wuhan, China at the end of 2019. In the early stages, the virus infected about 300 people and caused the deaths of six people. Despite early detections and reactions by the Chinese government, the disease spread to the different countries of the world. By June 2021 more than 170 million (170,000,000) people have been infected with the disease with more than three million and sixty thousand (3,600,000) deaths. According to Johns Hopkins University in Nigeria, in June 2021, 167 thousand cases of diseases and more than 2 thousand deaths were registered. *Materials and Methods.* The study analyses data from open sources such as academic journals, books, newspapers and online sources. *Results and Discussion.* Findings of the study reveal that while the actions of the Nigerian government have been preventive, they have not curtailed the spread of the virus. *Conclusion.* The researchers recommend that the Nigerian government intensifies its efforts towards to limit the spread of the virus by effectively implementing lockdowns and bans on public gatherings, improve testing capacities to identify and isolate carriers of the virus.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, Emergency Management, Nigeria

Author contributions. The authors made an equivalent contribution to the publication.

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

Received 29.04.2021. Accepted 11.06.2021.

For citation: Oghuvbu EA, Orhero AE, Okolie UC. Coronavirus and emergency management in Nigeria. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):196—201. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-196-201

© Oghuvbu E.A., Orhero A.E., Okolie U.C., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Introduction

The world has witnessed a number of health emergencies and pandemics ranging from the Spanish flu to the Hong Kong flu, Ebola, Zika, Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), and Influenza among others [1]. The most recent of such issues is the coronavirus pandemic. The Coronavirus COVID-19 is an infectious disease that originated from Wuhan, China in the latter part of 2019 [2]. In the early stages, the virus infected about 300 people and caused the deaths of six people [3].

Despite early detections and reactions by the Chinese government, the disease spread to the different countries of the world. By June 2021 more than 170 million (170,000,000) people have been infected with the disease with more than three million and sixty thousand (3,600,000) deaths. [4]. Along with these Fig.s, more than hundred million (100,000,000) people have recovered from the virus. Countries most affected by the pandemic include the United States, Italy, Spain, the United Kingdom, France, Netherlands, Iran, South Korea, Malaysia, Thailand, among others [5, 6]. Nigeria is also affected by the pandemic. According to Johns Hopkins University in Nigeria, in June 2021, 167 thousand cases of diseases and more than 2 thousand deaths were registered. While in February 2020, recorded cases in the country were at 1,095 with 208 discharged and 32 deaths [7].

In such situations, emergency management is significant and necessary to mitigate the adverse effects of the virus. In terms of studies, only few have been conducted. Ameh [8] investigates the global socio-economic impacts of the corona virus with a view of proffering policy solutions. From another perspective, the United Nations Conference on Trade and Development (2020) considers the impact of the Corona virus pandemic on global trade. While these studies abound, no study examines of the Nigerian government towards managing the pandemic within its borders. As a result, this study seeks to examine the efforts of the Nigerian government, towards curtailing the spread of the virus.

This paper is organised into five parts: the introduction, which presents an overview of the issue,

the objective of the study and gaps identified in literature, the literature review which involves the clarification of concepts, and the review of relevant literature. The third section outlines the methodology employed in the study. The fourth section is the discussion with thematically organises data retrieved in line with the objectives of the study. The fifth section presents the recommendations and conclusions of the study.

Coronavirus pandemic

The Coronavirus otherwise known as the COVID-19 pandemic is an issue confronting states in the international system. It is a disease perturbing the nations of the earth by infecting large amounts of people. Its origins are traceable to a popular live animal market in Wuhan, China where numerous cases were identified in December of 2019 [2]. At the initial stages, about 300 people were infected by the virus, out of which six died in Wuhan [3]. However, on the 13th of January 2020, the first index case of the disease was recorded outside China, in Thailand. The patient was a returnee from Wuhan, China [9]. The contagious nature of the disease, made it possible for large numbers of people to be infected in a short period of time. In February, the number of recorded cases had risen from a few hundreds to about 81,000 cases out of which China at the time had 78,191 of the cases recorded [4]. The increasing number of cases forced the World Health Organisation to declare the health crisis a pandemic.

By April 2020, more than a million cases were reported worldwide with approximately 62,000 deaths [4]. As a result of the absence of vaccines and few means of treatment, countries have instituted preventive approaches to stem any increase of more cases. Such measures include partial or total lockdown, social and physical distancing measures and restrictions on travel, work, leisure and gatherings [10]. Countries such as the United States, Italy among others instituted varying degrees of lockdowns and restrictions due to the number of recorded cases [11].

COVID-19 in Nigeria

African countries are however not immune from the spread of the virus. South Africa, Ghana, Ivory

Coast, Senegal and so on have reported index and active cases of the virus. In the case of Nigeria, the first case of the virus was identified in February 2020 when an infected Italian citizen arrived the country from Italy. After showing mild symptoms of the disease, the patient was promptly isolated and treated for the expressed symptoms [12]. The number of cases increased to 132 by March 29, 2020 with 1 death. Part of those infected include public office holders such as Governors Bala Mohammed and Seyi Makinde of Bauchi and Oyo States respectively, and Malam Abba Kyari, who subsequently was killed due to complications relating to the disease [13]. The number of cases grew to 493 cases with 159 recovered and about 17 deaths [14]. As a result of the increasing number of cases recorded within its borders, the Nigerian government was forced to institute varying degrees of lockdowns in Lagos, Abuja and Ogun states, which are the epicentres of the Coronavirus [15]. Other states like Rivers, Delta, and Edo instituted varying degrees of lockdown to curb the spread of the virus.

The concept of emergency management

Emergencies are unexpected events that happen with little or no warning. Noteworthy, is the fact that no country, community or individual is immune to such occurrences. Such events bear with them a broad range of consequences and as such demand preparedness in terms of organizational readiness, coordination and communication among all partners involved [16]. In the matter of definitions, a plethora of explanations on the concept of emergency management subsist. Emergency management involves the process of responding to an undesired situation to mitigate adverse consequences. In more simple terms, emergency management involves risk aversion or minimization [17]. The process of emergency management also involves the process of managing natural and technological catastrophic events [18]. From the preceding, this study defines emergency management as the process of confronting unwanted circumstances, situations and events for the purpose of preventing and mitigating damage.

Emergency management comprises of four major elements, namely: mitigation, preparedness, response

and recovery [19]. Mitigation as an element of emergency management involves reduce the exposure to risks or hazards [20]. With the occurrence of ill-fated events and happenings, there is a need to reduce the dangers that exist for the purpose of saving lives. The mitigation element of emergency management ensures this happens. This snowballs into the second element of emergency management, preparedness. In this context, preparedness involves alleviating the sufferings of human actors when disasters occur. Broadly, preparedness involves two distinct approaches, short term preparedness and long term preparedness [21]. The long-term approach of preparedness involves a permanent action plan, to settle and/or resettle victims of a disaster permanently. While the short-term approach involves activities such as relief operations and so on. According to Adams [22], response as an element in emergency management involves reacting to a situation with the appropriate attention and resources. In its entirety, emergency response involves, repeated assessment, planning, action and the review of actions to respond adequately to the needs of the victims of disaster. Recovery is the last stage of emergency management. In the words of Baird [23], the recovery element in emergency management involves the decisions and actions related to rebuilding and replacing homes and properties, resuming employment and so on. It involves, getting a society which has previously experienced disasters, back on track.

Emergency management in Nigeria

For any country including Nigeria, managing emergencies is an important task. Over the years, varying forms and degrees of emergencies and disasters have been identified in Nigeria. These include oil spills, pipe line vandalization, threat of desertification and pest infestation, epidemics like meningitis, avian influenza and the likes [24]. To effectively, manage such emergencies and disasters, the Nigerian government has overtime, developed policy and institutional frameworks [24]. One of the institutions charged with the responsibility of managing disasters in Nigeria is the National Emergency Management Agency (NEMA). Antecedents of NEMA trail back to 1972 when Nigeria

experienced an overwhelming drought. This event had not only socio-economic consequences, but led to mass loss of lives in Nigeria. A response to such an occurrence by the then-government was the development of an agency that will effectively respond to emergencies in Nigeria. The agency named National Emergency Relief Agency (NERA) was formed in 1976 for the purpose of collecting and distributing relief materials to victims that had suffered one form of disaster or the other [25].

However, with regards to NERA, emergency management was limited as the scope of the agency only covered the provision of relief materials. It was not until 1993, that the government began efforts towards expanding the responsibilities of the agency. These efforts culminated into Decree 199 of 1993 which made NERA an independent agency under the presidency. Still citing its limited operations, the Nigerian government in 1999 through act 12 by the National Assembly, changed NERA to the National Emergency Management Agency (NEMA) and increased its responsibilities to managing emergencies [25]. NEMA, while managing emergencies, coordinates other institutions in doing so. This is to make sure the appropriate institution handles the right kind of emergency [26]. To ensure its effectiveness in handling disasters, NEMA with the approval of the government drafted series of plans on emergency and disaster management. These include the National Disaster Response Plan, the Search and Rescue/ Epidemic Evacuation Plan, the National Nuclear and Radiological Plan, Early Warning System on Epidemics, etc.

Materials and methods

This study employs the qualitative research method to investigate the Nigerian government's response to the COVID-19 pandemic within its borders. The study retrieves data from secondary sources notably academic journals, newspapers and online sources. The study employs thematic analysis to segment the data into themes in accordance with the objectives of the study.

Results and discussion

Nigeria in past times has expressed the ability to confront and curtail health crisis, disasters and

pandemics. This is visible in the Ebola epidemic that ravaged African countries in 2014 [27]. However, in line with the scope of this study, there is a need to examine the response of the Nigerian government to the Coronavirus pandemic within its borders. The actions of the Nigerian government towards the COVID-19 pandemic within its borders are in the Table 1 [27–30].

Table 1

Nigeria's reaction to the COVID-19 Pandemic		
S/N	DATE	ACTION
1.	February 02, 2020	Nigeria Centre for Disease Control (NCDC) issues public health advisory to citizens, updating them on the spread of the coronavirus
2.	February 27, 2020	Nigeria isolates the index case of coronavirus, an Italian that arrived on the 25th of February 2020 via a flight from Italy.
3.	March 03, 2020	Nigeria isolates contacts of the index case of coronavirus at medical facilities
4.	March 09, 2020	President Muhammadu Buhari convenes 12-member task force for the control of coronavirus
5.	March 19, 2020	Nigeria suspends visa issuance on arrival for travellers from China, United States of America, United Kingdom among others.
6.	March 21, 2020	Nigeria bans all international flights due to the increasing number of cases and also, shuts down Lagos and Abuja airports.
7.	March 30, 2020	Nigerian government institutes lockdown in Lagos, Abuja and Ogun states as epicentres of the coronavirus
8.	April 13, 2020	Nigerian government extends the lockdown in Lagos, Abuja and Ogun states due to the increasing number of cases

Since February 2020, Nigeria has experienced increasing cases of COVID-19. Through the Nigeria Centre for Disease Control, Nigeria has been responding to the pandemic with preventive measures. However, these measures are preventive at best as they do not actively confront the spread of the virus. Such measures include bans on international flights, lockdowns in Lagos, Abuja and Ogun states which have not been effective due to disobedience of stay at home orders and lack of social distancing measures in certain markets in the states [31]. Moreover, these measures were not implemented early enough. For example, the non-issuance of visas to arrivals at the airport and subsequent

bans on international flights only occurred after the numbers of recorded cases had begun to grow. Such measures may not have been effective in stemming the spread of the Coronavirus in Nigeria.

Conclusion

This study examines the efforts of the Nigerian government towards managing the coronavirus within its borders. Nigeria overtime, has witnessed increasing numbers of cases. In response, the government has instituted varying degrees of lockdowns and preventive measures including lockdowns, closure of public places including schools, churches, mosques and bans on public gathering. The study identifies that these measures have been largely ineffective as the number of cases have been steadily increasing. Moreover, these measures were implemented after the number of recorded cases has become significant. In line with these, the study recommends that the Nigerian government intensifies its efforts towards curtailing the spread of the virus by effectively implementing lockdowns and bans on public gatherings, improve testing capacities to identify and isolate carriers of the virus.


References

1. Qu W, Rutherford S, Mao A, Chu C. The pandemic and its impacts. *Health, culture and society*. 2017;9—10.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel Corona virus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507—513.
3. Baker S. Everything we know about the mysterious, deadly Wuhan virus sweeping across China. Retrieved 2020; <https://www.pulse.com.gh/bi/tech/everything-we-know-about-the-mysterious-deadly-wuhan-virus-sweeping-across-china/zd3sgq4>
4. World Health Organisation. *Virtual press conference on COVID-21 June 2021*. World Health Organisation.
5. Davidson H. First COVID-19 case happened in November, China government records show — report. Retrieved 2020; <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/13/first-COVID-19-case-happened-in-november-china-government-records-show-report>
6. Vara V. Corona virus outbreak: the countries affected. Retrieved 2020; <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/Corona-virus-outbreak-the-countries-affected/>
7. Shaban ARA. Nigeria coronavirus cases at 981, Buhari gets ECOWAS mandate. Retrieved 2020; <https://www.africanews.com/2020/04/24/nigeria-coronavirus-hub-updates-covid-19/>
8. Ameh J. COVID-19: Buhari names 12-member presidential task force to control spread. Retrieved 2020; <https://punchng.com/covid-19-buhari-names-12-member-presidential-task-force-to-control-spread/>
9. Aljazeera. Timeline: how the new Corona virus spread. Retrieved 2020; <https://www.aljazeera.com/news/2020/01/timeline-china-Corona-virus-spread-200126061554884.html>
10. Warren K. Countries that are on lockdown because of the Corona virus. Retrieved 2020; <https://www.pulse.ng/bi/lifestyle/countries-that-are-on-lockdown-because-of-Corona-virus/f28yp94>
11. Onyeji E. Updated: Nigeria bans all international flights as coronavirus cases rise. Retrieved 2020; <https://www.premiumtimesng.com/news/headlines/383095-updated-nigeria-bans-all-international-flights-as-coronavirus-cases-rise-coronavirus-coronavirusinnigeria-coronavirusupdate-coronaviruspandemic.html>
12. Ebenso B, Ou A. Can Nigeria contain the COVID-19 outbreak using lessons from recent epidemics? 2020; *the Lancet Global Health*.
13. Toromade S. A profile of all the cases confirmed in Nigeria, to be updated with new developments. Retrieved 2020; <https://www.pulse.ng/news/local/Corona-virus-timeline-and-profile-of-cases-in-nigeria/k9p6lbc>
14. Worldometer (2020). Total Corona virus cases in Nigeria. Retrieved from <https://www.worldometers.info/Corona-virus/country/nigeria/> on the 13th of April 2020.
15. Ityokura M. Lockdown in Lagos, Abuja, others still on, says FG. Retrieved 2020; <https://guardian.ng/news/lockdown-in-lagos-abuja-others-still-on-says-fg/>
16. Khorram-Manesh A. Introduction. In A. Khorram-Manesh, *Handbook of Disaster and Emergency Management*. 2017; Sweden: Institute of Clinical Sciences
17. Haddow GD, Bullock J A, Coppola DE. Introduction to emergency management. Amsterdam: Elsevier. 2011.
18. Waugh WL, Streib G. Collaboration and leadership for effective emergency management. 2006; *Public Administrative Review, Special Issue*.
19. Boston University. Emergency management. Retrieved 2020; from <https://bu.edu/emergency-management-principles/>
20. Sharifian S, Ghomian Z, Khodadadizadeh A, Jahangiri K. Assessment of Disaster Mitigation and Preparedness. *Trauma Monthly*, 2017;22(2):6.
21. Beura D. Preparedness programme in disaster management: a structural model. *International Journal of Recent Scientific Research*. 2016;7(11):14494—14497.
22. Adams J. *Environmental health in emergencies and disasters: a practical guide*. 2002; World health organization.
23. Baird ME. The recovery phase of emergency management. 2010; University of Memphis: Intermodal Freight Transportation Institute.
24. Isife CT, Ugwuany RO. Emergency Management and Disaster Risk Reduction as Tools for Sustainable Development in Nigeria. *Journal of Environmental Management and Safety*. 2012;3(4):57—71.
25. Esoh GE, Abutu, PO. Managing national emergency in Nigeria: prospects and challenges. *Journal of Good Governance and Sustainable Development in Africa*. 2018;4(1).
26. Adejokun S. NEMA, NOA and emergency management. Retrieved 2013; <https://reliefweb.int/report/nigeria/nema-noa-and-emergency-management>.

27. Courage KH. How did Nigeria quash its Ebola outbreak so quickly? Retrieved 2014; <https://www.scientificamerican.com/article/how-did-nigeria-quash-its-ebola-outbreak-so-quickly/>
28. Adnan A. Nigeria ramps up response efforts to smash coronavirus: States shut schools, worship centres amid fears of the virus spreading. Retrieved 2020; <https://www.aa.com.tr/en/africa/nigeria-ramps-up-response-efforts-to-smash-coronavirus/1771922>
29. Nigeria Centre for Disease Control. 3rd February 2020| Public health advisory to Nigerians on Novel Coronavirus (#3). Retrieved 2020; <https://ncdc.gov.ng/news/222/3rd-february-2020-%7C-public-health-advisory-to-nigerians-on-novel-coronavirus-%28-%23-%29>.
30. Adeniran I. Coronavirus: Two foreigners in Nigeria test negative. Retrieved 2020; <https://www.premiumtimesng.com/regional/ssouth-west/379976-coronavirus-two-foreigners-in-nigeria-test-negative.html>
31. Oyero K. Lockdown not effective-Lagos speaker. Retrieved 2020; <https://punchng.com/lockdown-not-effective-lagos-speaker/>.

Коронавирусная инфекция и экстренные меры в Нигерии

Э.А. Огубу  , А.Э. Оргеро , У.Ч. Околи 

Государственный университет Дельта, г. Абрака, Нигерия
 augustine4best@yahoo.com

Аннотация. *Актуальность.* В исследовании изучаются усилия правительства Нигерии по борьбе с коронавирусной инфекцией. COVID-19 — это инфекционное заболевание, которое появилось в Китае, в городе Ухань, в конце 2019 года. На ранних стадиях вирус заразил около 300 человек и стал причиной смерти шести человек. Несмотря на ранние обнаружения и реакцию китайского правительства, болезнь распространилась по разным странам мира. На июнь 2021 года более ста семидесяти миллионов (170,000,000) человек инфицированы этим заболеванием, более трех миллионов шестисот тысяч (3,600,000) умерли. Согласно данным Университета Джонса Хопкинса в Нигерии в июне 2021 г. зарегистрировано 167 тысяч (167,000) случаев заболеваний и более 2 тысяч (2,000) летальных исходов. *Материалы и методы.* В исследовании анализируются данные из открытых источников, в частности академических журналов, книг, газет и онлайн-источников. *Результаты и обсуждение.* Результаты исследования показывают, что, хотя правительство Нигерии предприняло меры профилактики заболеваемости, они не ограничили распространение вируса. *Выводы.* Исследователи рекомендуют правительству Нигерии активизировать свои усилия по предотвращению распространения вируса путем эффективного введения ограничений и запретов на публичные собрания, улучшения возможностей тестирования для выявления и изоляции носителей вируса.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, экстренные меры, Нигерия

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку рукописи.

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила 29. 04. 2021. Принята 11. 06. 2021.

Для цитирования: *Oghuvbu E.A., Orhero A.E., Okolie U.C. Coronavirus and emergency management in Nigeria // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 3. С. 196—201. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-196-201*

Corresponding author: Ejiroghene Augustine Oghuvbu, Assistant Lecturer of the Department of History and International Studies of Delta State University. 330106, Delta State University, Abraka, Nigeria. E-mail: augustine4best@yahoo.com

Oghuvbu E.A. ORCID 0000-0003-1422-3806

Orhero A.E. ORCID 0000-0002-7596-554X

Okolie U.C. ORCID 0000-0002-0448-2938

Ответственный за переписку: Эджирогене Августин Огубу, доцент кафедры истории и международных исследований. Нигерия, 330106, г. Абрака, Государственный университет Дельта. E-mail: augustine4best@yahoo.com

Огубу Э.А. ORCID 0000-0003-1422-3806

Оргеро А.Э. ORCID 0000-0002-7596-554X

Околи У.Ч. ORCID 0000-0002-0448-2938




DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-202-208

RESEARCH ARTICLE
НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Nursing awareness of oxygen therapy among nurses at selected district hospital in Nepal

Kalpana Katel  , Sunita Gurung , Srijana Gautam , Muna Bhattarai 

Gandaki Medical College Teaching Hospital and Research Center, Pokhara, Nepal

 katelkalpana@gmail.com

Abstract. Relevance. Oxygen therapy is commonly used in the emergency and critical cases which is the first line treatment in many critical conditions. Oxygen therapy is a medical treatment prescribed mainly for hypoxic patients, which provides oxygen at higher concentrations than that found in atmosphere (>21%). Oxygen administering depends on the needs of the patients' conditions and in some cases medical treatment. The present study aims to assess the level of awareness on oxygen therapy among nurses and examine the association between level of knowledge, attitude and selected socio-demographic variables. *Materials and Methods.* A quantitative descriptive cross-sectional study design was used. A non-probability purposive sampling technique was used to select 125 samples. The data were collected for 6 weeks using a semi-structured self-administered questionnaire. Descriptive statistics (frequency, percentage, mean, standard deviation) was used for quantitative data analysis and inferential statistics (chi-square) were used to find out the association between level of knowledge, attitude and selected socio-demographic characteristics of the respondents. *Results and Discussion.* The study revealed that 74.4% of the nurses had unsatisfactory level of knowledge, 20% had average knowledge and 5.6% had satisfactory level of knowledge regarding oxygen therapy. A significant association was found between the knowledge level and age, educational status and experience of the respondents ($p=0.001, 0.000, 0.016$). *Conclusion.* The study concluded that the level of knowledge among nurses regarding oxygen therapy has lower than expected and is unsatisfactory. The results of the study can provide a framework for the healthcare policymakers to develop and implement educational programs on oxygen therapy for nurses in hospital setting.

Keywords: oxygen therapy, hypoxia, nurses, knowledge

Author contributions. The authors declare an equal contribution to the participations of the article.

Acknowledgement. We would like to thank all the study subjects who kindly cooperate in providing required information even during the pandemic.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 27.05.2021. Accepted 11.06.2021.

© Katel K., Gurung S., Gautam S., Bhattarai M., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

For citation: Katel K, Gurung S, Gautam S, Bhattra M. Nursing Awareness of Oxygen Therapy among Nurses at selected District Hospital in Nepal. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):202—208. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-202-208

Oxygen therapy (OT) is a medical treatment prescribed mainly for hypoxic patients, which provides oxygen at higher concentrations than found in atmosphere (>21 %) [1]. It is listed as a core item on the World Health Organization's (WHO) model of essential medicines, which is a list of the most effective and safe [2]. OT is vital to sustain human life; it is one of the most widely prescribed for patients with different health conditions. Oxygen therapy is commonly used in the emergency and critical cases which is the first line treatment in many critical conditions. Oxygen administration depends on the needs of the patients' conditions and in some cases the medical team also advises. If oxygen therapy is given inappropriately, it could be fatal. Hence, patients must receive OT in an appropriate, safe, and comfortable way [3]. Although oxygen therapy is lifesaving, it may be associated with deleterious effects when administered for prolonged periods at high concentrations. In the human body, oxygen makes up 65 % of body mass. Oxygen plays a very essential role in the body; as it allows humans to burn food, releasing energy. Every cell in the human body needs oxygen to survive [4]. Individuals' health status, activity level, and hydration are factors affected by how much human beings need for oxygen. Without adequate oxygen, health problems are definitely occurring. Oxygen deprivation in the human body doesn't occur suddenly; it could take long time to occur, occurring over months or years. The reasons for oxygen deprivation are varied, that might result from individual's health factors or environmental factors. The health effects of oxygen deprivation can be severe; it's even linked to tumor growth [5].

Oxygen therapy, when performed with appropriate dosage, is useful; however, it has significant adverse effects in addition to its therapeutic characteristics when performed inappropriately. Among these adverse effects are hypoventilation, atelectasis, pulmonary oxygen toxicity, retrolental fibroplasia, irritation, pain and infection [6—7].

Nurses are the medical team who are directly dealing with patients' lives for 24 hours; OT is commonly used in the hospital so the knowledge on OT is essential for the nurses.

Oxygen supplementation is a lifesaving treatment in emergency conditions and is commonly used as a therapeutic agent in emergency and ICU departments. Many patients cannot survive without additional oxygen treatment [8]. Oxygen therapy is prescribed in patients to reduce the respiratory work [9]. Even if oxygen therapy is a lifesaving agent, it can also cause adverse effects when given for long periods at high concentration. According to Browne & Crocker; Oxygen should be administered to achieve a target saturation of 94—98 % for most critically ill patients or 88—92 % for those at risk of respiratory insufficiency or hypercapnia [10].

Decisions of nurses in oxygen therapy are very important and may impact patient outcomes. Critical care nurses must be equipped with knowledge, good attitude in the oxygen administration practices of critical ill patients [11]. In developing countries, the staff is not well trained in caring for critically ill patients, leading to a lack of knowledge of critical care principles and that cause a barrier to quality care [12].

A study among nurses' knowledge, attitude and practice about oxygen therapy in Orotta national hospital showed that the mean percentage score on knowledge, attitude and practice were 40 %, 60 % and 60 % respectively. Knowledge, attitude and practice on oxygen therapy was good in 43.3 % for knowledge; 63.3 % for attitude; 45 % for practice respectively. It was found out that poor knowledge, attitude and practice on oxygen therapy were attributed due to lack of training, availability of oxygen therapy guidelines, and adequate supply of oxygen and delivery devices. This study showed that there was a gap in knowledge, attitude and practice among the respondents [13].

Based on the evidence from earlier studies, nurses' knowledge and attitude regarding oxygen therapy are shown poor. In the context of developing countries

like Nepal few studies has been conducted till now. Taking into consideration of these issues, this study is aimed to assess knowledge and attitude on oxygen administration among nurses.

Materials and methods

A quantitative descriptive cross-sectional study design was used. A non-probability purposive sampling technique was used to select 125 samples. The data were collected for 6 weeks using a semi-structured self-administered questionnaire. Descriptive statistics (frequency, percentage, mean, standard deviation) was used for quantitative data analysis and inferential statistics (chi-square) were used to find out the association between level of knowledge, attitude and selected socio-demographic characteristics of the respondents.

The study has been approved by Institutional Review Ethical Committee of Gandaki Medical College (GMC—IRC) of Nepal. Written informed consent has also been obtained from the research participants.

Results and its discussion

The response of the study was only 88 % because of unviability of respondent during COVID19. More than half (57.6 %) of the respondents were aged 25 years and above, with a mean age of 26. More than half (56.8 %) of the respondent were PCL nursing. one third (63.2 %) of the respondents had more than 2 years of experience. Half (52.8 %) of respondents works in general wards. Majority (90 %) of the respondent did not get training regarding oxygen therapy.

Level of knowledge regarding oxygen therapy

Regarding the level of knowledge three forth 74.4 % of the respondents had unsatisfactory level of knowledge on oxygen therapy. About 20 % of respondent had average level of knowledge on oxygen therapy. Only 5.6 % of respondent had satisfactory level of knowledge on oxygen therapy.

Table 1

Socio- demographic Characteristics of the Respondents (N=125)

Variables	Number	Percentage (%)
Age in years		
Less than 25 years	53	42.4
25–40	72	57.6
Median=25, Min=19, Max=39		
Education		
PCL	71	56.8
Bachelor	54	43.2
Experience		
0–2 years	46	36.8
More than 2 years	79	63.2
Working unit		
Critical ward	59	47.2
General ward	66	52.8
Training		
No	120	96.0
Yes	5	4.0

Table 2

Level of knowledge regarding oxygen therapy

Level	Number	Percentage
Unsatisfactory	93	74.4
Less than 60 %		
Average	25	20.0
60–75 %		
Satisfactory	7	5.6
More than 75 %		

Regarding the level of attitude almost all 95.2 % of respondents had positive attitude towards oxygen therapy. Only 4.8 % of respondents had negative attitude towards oxygen therapy.

Table 3

Level of attitude towards oxygen therapy

Level	Number	Percentage
Positive	119	95.2
Negative	6	4.8

Factors affecting the level of knowledge

The factors that may contribute to the knowledge level of respondents were analyzed. Chi-square test revealed a significant association between the level of

knowledge and age ($\chi^2= 9.034$, $p= 0.011$), Education ($\chi^2= 29.724$, $p= 0.000$), Experience ($\chi^2= 8.299$, $p= 0.016$). However working unit and training had no significant association with the level of knowledge of respondents.

Table 4

Association between level of knowledge and sociodemographic characteristics

Characteristics	Knowledge Level			χ^2	p-value
	Unsatisfactory n (%)	Average n (%)	Satisfactory n (%)		
Age in years					
Less than 25 years	39	9	5	9.034	0.011*
25–40	54	15	3		
Education					
PCL	66	4	1	29.724	0.000*
Bachelor	27	21	6		
Experience in years					
0–2 years	41	4	1	8.299	0.016*
More than 2 years	52	21	6		
Working unit					
Critical ward	45	12	2	1.034	0.596
General ward	48	13	5		
Training					
No	89	24	7	0.314	0.855
Yes	4	1	0		

Factors affecting the level of attitude

The factors that may contribute to the attitude level of respondents were also analyzed. Chi-square test revealed no association between the level of attitude with the sociodemographic variables.

The present study shows that majority of the respondents have unsatisfactory level of knowledge on oxygen therapy less than one third have average and only few respondents have satisfactory knowledge, whereas majority of respondents have positive attitude and only few respondents have negative attitude towards oxygen therapy.

The study findings are similar with the study conducted among north east Africa done by Fanuel et al [14] where poor or unsatisfactory knowledge on oxygen therapy. The study findings are also similar with the study done by Addis which revealed that nurses in hospital of Ethiopia do not have sufficient of knowledge about oxygen therapy [15]. The study findings are also in line with another study done in Turkey which

revealed that the majority of respondents in this study have inadequate knowledge on oxygen therapy [16].

The current study shows that age, education and experience have significant association with education status. The study findings which are significant with age is similar with the study conducted by the Demirel H. in Turkey [16]. Education level is significant in our study which is similar to study conducted by V. Uwineza Didi in hospital of Rwanda [17]. Likewise, another significant in our study experience is similar to the study conducted by Demirel H. in hospital of Turkey [16].

The current study shows no association between levels of knowledge with working unit, training. In contrary study conducted by Demirel H. [16] showed there were significant associations between the level of knowledge on oxygen therapy and working unit ($P=0.000$). The similar study done by Ghebremichael F.G. also showed there were no significant association between level of knowledge on oxygen therapy and training ($P=0.157$) [14].

Table 5

Association between level of attitude and socio-demographic characteristics

Characteristics	Attitude Level		χ^2	p-value
	Positive n (%)	Negative n (%)		
Age in years				
Less than 25 years	50	3	0.149	0.699
25–40	69	3		
Education				
PCL	68	3	0.119	0.730
Bachelor	51	3		
Experience in years				
0–2 years	43	3	0.472	0.492
More than 2 years	76	3		
Working unit				
Critical ward	58	1	2.358	0.125
General ward	61	5		
Training				
No	115	5	2.633	0.105
Yes	4	1		

The study regarding attitude shows there is no association between attitude towards oxygen therapy and selected variables.

Limitation of the study

The study was conducted in a single hospital and might not reflect the knowledge of all the nurses in general which might limit the generalizability of the findings of the study. Also as this study is a cross sectional study, chances of recall bias may be high.

Conclusion

The study revealed that the level of knowledge among nurses regarding oxygen therapy has lower than expected and their knowledge is particularly unsatisfactory in terms of oxygen therapy. There was a gap in knowledge and attitude among the participants. Some of the possible factors were also identified which includes age, education level and experience.

The results of the study can provide a framework for the policymakers to develop and implement educational programs on oxygen therapy for nurses in hospital setting.

References

1. Victor K, Joshua O, Benditt, Robert A, Wise and Amir S. Oxygen Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008; 5(4):513—518.
2. World Health Organization (WHO). Essential medicines and health products: WHO Model Lists of Essential Medicines. Geneva: WHO. 2016; 33—47. (Accessed March 03, 2021)
3. Adipa FE, Aziato I and Zakariah AN. Qualitative exploration of nurses' perspectives on clinical oxygen administration in Ghana. *International Journal of Africa Nursing Sciences*. 2015; 2:42—46.
4. Kelly CA and Michelle M. How do healthcare professional perceive oxygen therapy. A critical interpretative synthesis of the literature. 2015; Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1479972314562408>.
5. Sobek, J. (2017). What occurs when Oxygen saturation levels are high? Available at: Healthfully, <http://healthfully.com/occurs-oxygen-saturation-levels-high-8396737.html>. 27 July 2017
6. Burton MA, Ludwig LJ. Fundamentals of nursing care: concepts, connections & skills. FA Davis; 2014 Oct 10.
7. Pasalioglu KB, Kaya H. Catheter indwell time and phlebitis development during peripheral intravenous catheter administration. *Pakistan journal of medical sciences*. 2014 Jul;30(4):725.
8. Alberta Health Services. Oxygen Therapy for Acute Adult Inpatients. *Allied Health Services*. 2016;1—60.
9. Lemma G and A Weldetsadik. Assessment of nurses knowledge, attitude and practice about oxygen therapy at emergency department. 2015; 28—34.
10. Browne B and Crocker C. Guidelines for the Administration of oxygen in adults. Nottingham University Hospital. 2013; 11—18.

11. Eastwood GM, Reade MC, Peck L, Baldwin I, Considine J, Bellomo R. Critical care nurses' opinion and self-reported practice of oxygen therapy: A survey. *Australian Critical Care*. 2012; 25(1):23—30.
12. Baker T. Critical care in low-income countries. *Tropical Medicine & International Health*. 2009;14(2):143—148.
13. Linto MT et al. Assessment of nurses' knowledge, attitude and practice about oxygen therapy in emergency and icu departments of orotta national referralhospital. *International Journal of Medicine and Health Profession Research*. 2019; 6(1):102—111.
14. Ghebremichael FG, Thomas LM, Yohannes A, Kesete KY, Wolday SJ, Ghebrewoldi FH, Mengstu HT, Kuriakose A. *International Journal of Medicine and Health Profession Research*.
15. Weldetsadik AS. Assessment of nurse's knowledge, attitude and practice about oxygen therapy at emergency departments of one federal and three regional hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. 2015.
16. Demirel H, Ereğ Kazan E. Knowledge levels of nurses about oxygen therapy in Turkey. *International Journal of Health Services Research and Policy*. 2020; 5(1): 1—14
17. Uwineza Didi V. Knowledge, attitudes and practice among nurses toward oxygen administration to the critically ill patients at UTHK (Doctoral dissertation, University of Rwanda).

Осведомленность медсестер о кислородной терапии в отдельной районной больнице Непала

К. Кател , С. Гурунг , С. Гаутам , М. Бхаттарай 

Больница и исследовательский центр медицинского колледжа Гандаки, г. Покхара, Непал
✉ katelkalpana@gmail.com

Аннотация. *Актуальность.* Кислородная терапия обычно используется в неотложных и критических случаях и является лечением первой линии во многих критических состояниях. Кислородная терапия — лечение, назначаемое в основном пациентам с гипоксией, при котором подается кислород в концентрации более высокой, чем в атмосфере (> 21 %). Подача кислорода зависит от состояния пациента и, в некоторых случаях, от лечения. Настоящее исследование направлено на оценку уровня осведомленности медсестер о кислородной терапии и изучение связи между уровнем знаний и социально-демографическими данными. *Материалы и методы.* Был использован количественный описательный дизайн исследования. Для отбора 125 образцов использовалась невероятностная целенаправленная выборка. Данные были собраны в течение 6 недель с использованием анкеты для самостоятельного заполнения. Описательная статистика (частота, процент, среднее значение, стандартное отклонение) использовалась для количественного анализа данных, а статистические данные (хи-квадрат) использовались для выяснения связи между уровнем знаний, отношением и выбранными социально-демографическими характеристиками респондентов. *Результаты и обсуждение.* Исследование показало, что 74,4 % медсестер имели неудовлетворительный уровень знаний, 20 % имели средний уровень знаний и 5,6 % имели удовлетворительный уровень знаний о кислородной терапии. Была обнаружена значимая связь между уровнем знаний и возрастом, образовательным статусом и опытом респондентов ($p = 0,001, 0,000, 0,016$). *Выводы.* В результате исследования установлено, что уровень знаний медсестер относительно кислородной терапии ниже, чем ожидалось, и является неудовлетворительным. Результаты исследования могут послужить основой для разработки и реализации образовательных программ по кислородной терапии для медсестер в больницах.

Ключевые слова: кислородная терапия, гипоксия, медсестры, образование

Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад в подготовке рукописи.

Благодарности. Авторы благодарят всех участников исследования, которые любезно сотрудничали в предоставлении необходимой информации даже во время пандемии.

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила 27. 05. 2021. Принята 11. 06. 2021.

Для цитирования: *Katel K., Gurung S., Gautam S., Bhattraï M.* Nursing Awareness of Oxygen Therapy among Nurses at selected District Hospital in Nepal // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 3. С. 202—208. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-202-208

Corresponding author: Katel Kaplana — Lecturer, College of Nursing, Gandaki Medical College Teaching Hospital and Research Center. 33700, Pokhara-27, Nayabazar Rd, Kaski, Nepal. E-mail: katelkalpana@gmail.com

Katel K. ORCID 0000-0002-1615-4261

Gurung S. ORCID 0000-0001-6981-8351

Gautam S. ORCID 0000-0001-6213-0968

Bhattraï M. ORCID 0000-0002-0117-4788

Ответственный за переписку: Кател К. — Больница и исследовательский центр медицинского колледжа Гандаки, Непал, 33700, г. Покхар, ул. Найабазар. E-mail: katelkalpana@gmail.com

Кател К. ORCID 0000-0002-1615-4261

Гурунг С. ORCID 0000-0001-6981-8351








Гаутам С. ORCID 0000-0001-6213-0968

Бхаттарай М. ORCID 0000-0002-0117-4788

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-209-218


НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
RESEARCH ARTICLE

Комплексный анализ результатов лабораторного обследования пациентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы

Е.Р. Абдрахманова^{1,2}  , Н.В. Власова¹ , Л.М. Масягутова^{1,2} ,
Л.Г. Гизатуллина¹ , Л.А. Рафикова¹ , Г.М. Чудновец¹ 

¹Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, г. Уфа, Российская Федерация

²Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация

 elenara@inbox.ru

Аннотация. *Актуальность.* Бронхиальная астма представляет серьезную медико-социальную проблему. Верификация диагноза требует оценки иммунологического статуса, а также наличия характерного аллергологического анамнеза и соответствующих специфических маркеров патологии. Особую актуальность представляет комплексный анализ результатов лабораторного обследования пациентов, с включением данных гематологического, иммунологического, микробиологического исследований. Цель. Изучить некоторые лабораторные показатели (гематологические, иммунологические и микробиологические), изменения которых наиболее характерны для пациентов с установленным диагнозом бронхиальная астма. *Материалы и методы.* Проведено клиничко-диагностическое обследование женщин непромышленной и промышленной сферы с установленным диагнозом бронхиальная астма, выполненных при проведении периодического медицинского осмотра. *Результаты и обсуждение.* Лабораторное исследование показало, что гематологические показатели характеризуются пониженным содержанием гемоглобина, эритроцитарного индекса (маркера гипохромии) – MCV, MCH, MCHC. У обследованных женщин повышены показатели: эозинофилы, иммуноглобулин E, индекс аллергизации, лейкоцитарный индекс интоксикации. Высокие показатели аллергизации встречаются в промышленной сфере у 41,51%, в непромышленной – у 44,44%, что указывает на серьезную сенсibilизацию организма, формирования аутоиммунного процесса и иной клинической патологии. Бактериальная обсемененность в обследованных группах представлена кокковой флорой, где наиболее значимый микроорганизмы *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus pyogenes* и *Candida albicans*. *Выводы.* Исследование подтверждают высокую значимость отбора и обоснования предикторов формирования патологии верхних дыхательных путей, в целях ранней донозологической диагностики при проведении скринингового обследования работающего населения в рамках проведения регламентированных медицинских осмотров.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергия, гематологические показатели, иммунологические показатели, микрофлора верхних дыхательных путей, лабораторная диагностика

© Абдрахманова Е.Р., Власова Н.В., Масягутова Л.М., Гизатуллина Л.Г., Рафикова Л.А. Чудновец Г.М., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>








Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад в исследование и написание рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.04.2021. Принята 11.06.2021.


Для цитирования. Абдрахманова Е.Р., Власова Н.В., Масыгутова Л.М., Гизатуллина Л.Г., Рафикова Л.А. Чудновец Г.М. Комплексный анализ результатов лабораторного обследования пациентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 3. С. 209—218. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-209-218

Comprehensive analysis of the laboratory examination results of patients with an established bronchial asthma diagnosis

Elena R. Abdrakhmanova^{1,2}  , Natalya V. Vlasova¹ , Lyaylya M. Masyagutova^{1,2} ,
Liliya G. Gizatullina¹ , Linara A. Rafikova¹ , Guzel M. Chudnovets¹ 

¹Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

 elenara@inbox.ru

Abstract. Relevance. Bronchial asthma is a serious medical and social problem. To confirm the diagnosis, it is necessary to assess the allergic status, to determine the biological markers of the disease. Of particular relevance is a comprehensive analysis of the results of laboratory examination of patients, including data from hematological, immunological, microbiological studies. **Aim.** To study some laboratory parameters (hematological, immunological and microbiological), the changes of which are most typical for patients with an established diagnosis of bronchial asthma. **Materials and Methods.** A clinical and diagnostic examination of women in the non-production and industrial sectors with an established diagnosis of bronchial asthma, performed during a periodic medical examination, was carried out. **Results and Discussion.** Laboratory research has shown that hematological parameters are characterized by a reduced content of hemoglobin, erythrocyte indices MCV, MCH, MCHS - markers of hypochromia. The surveyed women had increased indices: eosinophils, immunoglobulin E, allergy index, leukocyte intoxication index. High rates of allergization are found in the production sector in 41,51%, in the non-production sector - in 44,44%, which indicates a serious sensitization of the body. Bacterial contamination in the examined groups is represented by coccal flora, where the most significant microorganisms are *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus pyogenes* and *Candida albicans*. **Conclusion.** The results of the analysis indicate the need to conduct and study further research on the development of markers of early, prenosological health disorders in the process of screening examination of large groups of the working population.

Keywords: bronchial asthma, allergy, hematological parameters, immunological parameters, microflora of the upper respiratory tract, laboratory diagnostics

Author contributions. The authors made an equal contribution to the study and writing of the manuscript.

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

Received 02.04.2021. Accepted 11.06.2021.

For citation: Abdrakhmanova ER, Vlasova NV, Masyagutova LM, Gizatullina LG, Rafikova LA, Chudnovets GM. Comprehensive analysis of the laboratory examination results of patients with an established bronchial asthma diagnosis. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):209—218. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-209-218

Введение

По данным современной литературы, наблюдается неуклонный рост аллергических заболеваний в индустриально развитых странах в связи с ростом комплексного и комбинированного воздействия на работающих разнообразных промышленных факторов, новых сложных химических веществ [1—3]. Различные патологии иммунной системы представляют актуальную медико-социальную проблему для большинства развитых стран.

Своевременная диагностика аллергического заболевания остается сложной и требует разработки новых методов, единых современных подходов и алгоритмов. Разработка четкого алгоритма для диагностики аллергических заболеваний является чрезвычайно актуальной.

Бронхиальная астма устанавливается по результатам исследований, которые дополняют и уточняют друг друга. Часто предвестниками профессиональной бронхиальной астмы являются риносинуситы, конъюнктивиты и крапивницы. Имеется большой массив нормативных документов и исследовательских публикаций, посвященных обоснованию алгоритма диагностических процедур при бронхиальной астме [4, 5]. Однако, учитывая, что бронхиальная астма — это мультифакторное заболевание, для течения которого характерно раннее присоединение инфицирования в сочетании с прогрессированием иммунопатологических состояний, особую актуальность представляет комплексный анализ результатов лабораторного обследования пациентов, с включением данных гематологического, иммунологического, микробиологического исследований.

Цель работы — изучить некоторые лабораторные показатели (гематологические, иммунологические и микробиологические), изменения которых наиболее характерны для пациентов с установленным диагнозом бронхиальная астма (БА).

Материалы и методы

Проведено клинико-диагностическое обследование женщин с установленным диагнозом — бронхиальная астма смешанного типа и бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента (90 человек). У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных. Обследованные были разделены на две группы: первая — женщины непроизводственной сферы (сферы услуг, преподаватели школ, вузов и др.); вторая — женщины производственной сферы (работницы нефтехимических, химических, металлургических производств, агропромышленного комплекса). Все женщины находились на стационарном лечении в клинике института, были не гормонозависимые, имели легкую и среднюю тяжесть заболевания. Все группы сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст обследованных пациентов составил $51,92 \pm 1,09$ лет, средний стаж в профессии — $23,45 \pm 1,11$ лет.

Для оценки гематологических показателей использованы данные, полученные на гематологическом анализаторе Sysmex — KX-21.

Анализатор позволяет охарактеризовать в каждом образце (200 мкл) крови содержание: лейкоцитов (WBC, 109/л), эритроцитов (RBC, 1012/л), тромбоцитов (PLT, 109/л), концентрация гемоглобина (HGB, г/л), гематокрит (HCT, %), средний объем эритроцитов (MCV, фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, пг), средняя концентрация клеточного гемоглобина (MCHC, г/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Подсчет лейкоцитарной формулы проведен под иммерсией, окуляр *100, на 100 клеток в окрашенном мазке по Романовскому — Гимзе. Расчет интегральных характеристик гомеостатических

систем организма (индекса аллергизации — ИА и лейкоцитарного индекса интоксикации — ЛИИ) произведен по формулам, используемым для оценки адаптационно-компенсаторных возможностей организма [6]. Проводимое исследование включало в себя изучение показателя гиперчувствительности (содержание иммуноглобулина Е общего), проведенного методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы «Вектор — Бест».

Проведен комплексный анализ состояния микрофлоры верхних дыхательных путей, полученный при осмотре врачом-оториноларингологом.

Для первичного выделения микроорганизмов доставленный в лабораторию биологический материал был засеян на оптимальные для выделения микроорганизмов селективные, дифференциально-диагностические и хромогенные питательные среды.

Выделение чистых культур произведено общепринятыми стандартными методиками с использованием современных коммерческих тест-систем, таких как «Lachema» (Чехия), «Himedia» (Индия), пластин и дисков, дифференцирующих энтеробактерии

и стафилококки — ПБДЭ, ПБДС (Нижний Новгород, Россия) [7, 8].

Результат исследования признавался значимым в случае роста потенциального патогена в титре не менее 105 КОЕ/тампон. Условия культивирования соблюдались с учетом требований к росту прихотливых и не прихотливых микроорганизмов в соответствии с действующими нормативными документами [9].

Статистический анализ проведен при помощи программного пакета «Statistica 6.0». Определение связи показателей длительности контакта с производственным фактором и нарушений здоровья проведено с помощью коэффициента корреляции (r).

Результаты и обсуждение

Проведенное комплексное клиничко-лабораторное обследование показало, что среднегрупповые показатели содержания гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов у всех обследованных женщин находятся в пределах физиологической нормы. Исключение составляют индекс аллергизации и лейкоцитарный индекс интоксикации (табл. 1).

Таблица 1

Среднегрупповые гематологические показатели у работниц непромышленной и промышленной сферы (M ± m)

Гематологические показатели	Непромышленная сфера	Промышленная сфера
Гемоглобин, г/л (ж)	129,03±3,01	131±2,54
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,78±0,06	4,89±0,08
Гематокрит, %	40,05±0,49	39,81±0,51
MCV, фл	83,30±0,75	82,56±0,97
MCH, пг	27,27±0,37	27,27±0,43
MCHC, г/дл	327,83±3,99	330,37±3,8
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,56±0,32	7,22±0,36
Сегментоядерные, %	58,49±1,68	59,54±2,14
Эозинофилы, %	3,17±0,66	2,14±0,33
Лимфоциты, %	35,43±1,70	35,09±2,15
Тромбоциты, %	215,58±7,45	239,58±11,41
Индекс аллергизации (ИА), у. е.	1,31±0,13	1,17±0,11
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), у. е.	7,96±2,39	5,60±0,58
Ig E, у. е	56,70±15,31	60,45±12,36

Table 1

Average group hematological parameters in female workers non-production and production spheres (M ± m)

Hematological indicators	Non-production sphere	Production sphere
Haemoglobin, g/l (fem)	129,03±3,01	131±2,54
Erythrocyte, 10 ¹² /l	4,78±0,06	4,89±0,08
Hematocrit, %	40,05±0,49	39,81±0,51
MCV, fL	83,30±0,75	82,56±0,97
MCH, pg	27,27±0,37	27,27±0,43
MCHC, g/dL	327,83±3,99	330,37±3,8
Leucocyte, 10 ⁹ /l	7,56±0,32	7,22±0,36
Microcyphil, %	58,49±1,68	59,54±2,14
Eosinocyte, %	3,17±0,66	2,14±0,33
Lymphocyte, %	35,43±1,70	35,09±2,15
Thrombocyte, %	215,58±7,45	239,58±11,41
Allergization rate, y. e.	1,31±0,13	1,17±0,11
Leukocyte index of intoxication, c. u.	7,96±2,39	5,60±0,58
Ig E. c. u.	56,70±15,31	60,45±12,36

Проведен сравнительный анализ встречаемости частоты отклонений гематологических показателей от нормативных (табл. 2).

Таблица 2

Частота отклонений гематологических показателей у женщин с БА (%)

Направление отклонения показателей	Основная группа	
	Непроизводственная сфера	Производственная сфера
Гемоглобин, >142г/л	24,53±5,97	25,00±7,32
<116г/л	20,75±5,62	30,56±7,79
Эритроциты, >3,9*10 ¹² /л	60,38±6,78	69,44±7,79
Гематокрит, >42 % (ж)	28,30±6,25	27,78±7,57
<36 % (ж)	15,09±4,96	22,22±7,03
MCV < 80фл	26,42±6,11	36,11±8,12
MCH < 27пг	41,51±6,83	41,67±8,33
MCHC < 300г/л	22,64±5,80	5,56±3,87
Лейкоциты, >8,8*10 ⁹ /л	32,08±6,47	19,44±6,69
Сегментоядерные, > 70 %	22,64±5,80	30,56±7,79
Эозинофилы, > 5 %	13,21±4,70	16,67±6,30

Окончание таблицы 2

Направление отклонения показателей	Основная группа	
	Непроизводственная сфера	Производственная сфера
СОЭ, > 10 мм/ч	64,15±6,65	66,67±7,97
Тромбоциты, >320*10 ⁹ /л	7,55±3,66	16,67±6,30
< 180*10 ⁹ /л	24,53±5,97	36,11±8,12
Индекс Аллергизации, 0,6–1,2 у. е.	41,51±6,83	44,44±8,40
ЛИИ > 2,1 у. е.	83,02±5,21	88,89±5,32
Ig E > 100 у. е.	16,98±5,21	27,77±7,57

Table 2

Frequency of deviations in hematological parameters in women with BA (%)

Direction of indicators deviation	Primary group	
	Non-production sphere	Production sphere
Haemoglobin, >142g/l	24,53±5,97	25,00±7,32
<116g/l	20,75±5,62	30,56±7,79
Erythrocyte, >3,9*10 ¹² /l	60,38±6,78	69,44±7,79

End of the table 2

Направление отклонения показателей	Основная группа	
	Непроизводственная сфера	Производственная сфера
Hematocrit, >42 % (fem)	28,30±6,25	27,78±7,57
<36 % (fem)	15,09±4,96	22,22±7,03
MCV < 80fl	26,42±6,11	36,11±8,12
MCH < 27pg	41,51±6,83	41,67±8,33
MCHC < 300g/l	22,64±5,80	5,56±3,87
Leucocyte, >8,8*10 ⁹ /l	32,08±6,47	19,44±6,69
Microxyphil, > 70 %	22,64±5,80	30,56±7,79
Eosinocyte, > 5 %	13,21±4,70	16,67±6,30
Lymphocyte, > 40 %	33,96±6,57	44,44±8,40
Blood sedimentation rate, > 10 mm/h	64,15±6,65	66,67±7,97
Thrombocyte, >320*10 ⁹ /l	7,55±3,66	16,67±6,30
< 180*10 ⁹ /l	24,53±5,97	36,11±8,12
Allergization rate, 0,6–1,2 y. e.	41,51±6,83	44,44±8,40
Leukocyte index of intoxication > 2,1 c. u.	83,02±5,21	88,89±5,32
Ig E > 100 c. u.	16,98±5,21	27,77±7,57

Повышенный уровень гемоглобина выявлен у 24,53±5,97 % обследованных женщин первой группы и 25,00±7,32 % во второй. Содержание эритроцитов также повышено, что указывает на активизацию эритропоэза. Низкое содержание гемоглобина отмечено у 20,75±5,62 % и у 30,56±7,79 % соответственно. Со снижением уровня гемоглобина происходит и снижение эритроцитарного индекса (маркера гипохромии) — MCV, MCH, MCHC. Наиболее значительные изменения были выявлены в показателях MCV и MCH.

Исследования лейкоцитарной формулы выявило повышение содержания сегментоядерных нейтрофилов у 22,64±5,80 % женщин непроизводственной и 30,56±7,79 % производственной сферы, лимфо-

цитоз у 33,96±6,5 % и 44,44±8,40 % обследованных лиц соответственно.

У больных с БА были зафиксированы высокие уровни эозинофилов крови и общего Ig E. Увеличение эозинофилов от 5 % и выше диагностированы у 13,21±4,70 % в первой и у 16,67±6,30 % во второй группах. Общий IgE повышен у 16,98±5,21 % и у 27,77±7,57 % обследованных. Увеличение уровня Ig E в крови коррелирует со степенью тяжести БА [5, 10]. Повышенные показатели аллергизации встречаются в производственной сфере у 41,51 %, в непроизводственной — у 44,44 %, что указывает на серьезную сенсibilизацию организма, формирования аутоиммунного процесса и иной клинической патологии.

При исследовании микрофлоры слизистой верхних дыхательных путей у обследованных женщин выделена клинически значимая (10⁵ КОЕ/тампон) обсемененность. При анализе данных исследований первой группы женщин, связанных с непроизводственной сферой, бактериальная обсемененность в основном представлена кокковой флорой, где наиболее значимый микроорганизм *Staphylococcus aureus* (у 43,45 %), *Staphylococcus spp* — (у 34,40 %) и *Streptococcus pyogenes* — (у 22,25 %). Дрожжевые грибы рода *Candida albicans* выделены у 28,35 % женщин. Бактерии группы кишечной палочки составили около 11,0 %, среди которых выявлялись *Klebsiella pneumonia* и *Escherihia coli*. Это означает, что каждая вторая обследованная женщина с диагнозом бронхиальная астма является носителем клинически значимой концентрации *Staphylococcus aureus*, каждая пятая — носителем *Candida albicans*. В посевах мазков из верхних дыхательных путей обнаруживаются не только монокультуры *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*, но и их ассоциации. Так среди, выделенных ассоциаций у первой группы до 50,94 % случаев были обнаружены штаммы *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*; в 18,86 % случаев — *Streptococcus pyogenes* и *Candida albicans*; в 11,32 % — ассоциации в виде *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherihia coli* и *Candida albicans*.

Окончание таблицы 3

У второй группы женщин, которая работает на производстве, бактериологическая обсемененность представлена такими же микроорганизмами, как и в первой группе. Но частота выделения их отличается от работниц непромышленной сферы: кокковая флора в процентном соотношении составила: *Streptococcus pyogenes* (у 36,11 %), *Staphylococcus spp.* (у 25,00 %) и *Staphylococcus aureus* (у 13,88 %), *Candida albicans* (у 22,22 %), *Klebsiella pneumonia* и *Escherihia coli* (менее 1 %).

В виде ассоциаций у 2 группы обследованных в 13,89 % случаев были обнаружены штаммы *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*, что вдвое меньше, чем у первой группы; в 8,33 % случаев — *Staphylococcus epidermidis* и *Candida albicans*; 5,5 % *Streptococcus pyogenes* и *Candida albicans*; *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Klebsiella pneumonia* и *Escherihia coli* — менее 3,0 % микроорганизмов.

У остальных обследованных выделена резидентная микрофлора — *Neisseria spp*, *Enterococcus faecalis* и неферментирующие микроорганизмы. Их концентрации клинического значения не имели.

Таблица 3
Частота обнаружения некоторых представителей условно-патогенной микрофлоры слизистой верхних дыхательных путей, (%)

Группы рабочих	Микроорганизмы	Слизистая носа	Слизистая зева	Суммарное количество на ВДП
1 группа Непроизводственная сфера	<i>Staphylococcus aureus</i>	29,70	13,75	43,45
	β -гемолитические стрептококки	8,25	14,0	22,25
	<i>Escherihia coli</i>	3,6	7,4	11,0
	<i>Candida albicans</i>	8,35	20,0	28,35

2 группа Производственная сфера	<i>Staphylococcus aureus</i>	4,85	9,03	13,88
	β -гемолитические стрептококки	12,55	23,56	36,11
	<i>Klebsiella pneumonia</i> и <i>Escherihia coli</i>	0,85	0,20	1,05
	<i>Candida albicans</i>	10,20	12,02	22,22

Примечание: ВДП – верхние дыхательные пути.

Table 3
The frequency of detection of some representatives of opportunistic microflora of the mucous membrane of the upper respiratory tract, (%)

Worker's groups	Microorganisms	Nasal mucosa	Pharyngeal mucosa	Total amount per UAP
Group 1 Non-production sphere	<i>Staphylococcus aureus</i>	29,70	13,75	43,45
	β -hemolytic streptococci	8,25	14,0	22,25
	Coliform group bacteris (CGB)	3,6	7,4	11,0
	<i>Candida albicans</i>	8,35	20,0	28,35
Group 2 Production sphere	<i>Staphylococcus aureus</i>	4,85	9,03	13,88
	β -hemolytic streptococci	12,55	23,56	36,11
	<i>Escherihia coli</i>	0,85	0,20	1,05
	<i>Candida albicans</i>	10,20	12,02	22,22

Note: *- UAP – upper air passages.

Результаты проведенных гематологических исследований свидетельствуют, что у работниц производственной и непромышленной сферы с установленным диагнозом БА с возрастанием производственного стажа выявляется тенденция к росту степени выраженности и частоты снижения

уровня гемоглобина, а также снижение количества эритроцитов. Выявлена связь показателей с профессиональным стажем и длительностью контакта с производственным фактором у обследованных групп ($r =$ от 0,50 до 0,78). Выявленная анемия может быть охарактеризована как микроцитарная, гипохромная.

Возрастает интерес к диагностике аллергизации и сенсибилизации организма с формированием специализированных IgE антител у больных бронхиальной астмой. Нами были использованы биологические маркеры аллергического воспаления: эозинофильная инфильтрация, повышенный уровень общего Ig E.

Зачастую проявление эозинофилии у пациентов — единственный прогностический симптом обострения заболевания, поскольку именно данная группа клеток формирует воспалительные изменения в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, которые могут быть реализованы через систему цитоплазматических белков. Также к ряду ключевых участников провоспалительного каскада в процессе формирования и развития аллергической БА относят и уровень иммуноглобулинов E (IgE). Анализ показал, что абсолютное количество эозинофильных гранулоцитов более 300 клеток/мкл обнаружено у $15,09 \pm 4,96$ % работниц непромышленной и у $8,33 \pm 4,67$ % работниц производственной сфер, что свидетельствует об эозинофильном воспалении пациентов. Возрастание числа эозинофилов в периферической крови коррелирует с общим стажем работы и с выраженностью проявлений бронхиальной астмы. У женщин первой группы $r = 0,81$, во второй группе $r = 0,61$. Аллергическая активность у обследованных женщин подтверждается и индексом аллергизации. Степень эндогенной интоксикации характеризует как состояние неспецифической резистентности, так и имеющиеся адаптационные резервы организма. При проведении анализа лейкоцитарного индекса интоксикации было выявлено, что этот показатель был повышен. Установлена функциональная связь этого показателя со стажем ($r = 0,54$) у работающих женщин в непромышленной сфере.

На наш взгляд, данный факт является весьма закономерным, поскольку аллергия на факторы производственной среды развивается в первые же годы контакта, а в последующем либо происходит адаптация иммунной системы, либо при продолжающейся активной сенсибилизации работник вынужден поменять профессию.

Значимость бактериальной зависимости и бактериальной аллергии у больных с БА подтверждается многочисленными данными. По приведенным микробиологическим исследованиям и литературным источникам *Staphylococcus aureus* и *Candida spp.* высевается в большинстве случаев при бронхиальной астме из биологического материала [11—13]. Микроорганизмы, которые являются потенциально патогенными, свидетельствует о снижении сопротивляемости организма. Следует предположить, что формирование бронхиальной астмы у всех обследуемых лиц происходит под воздействием различных видов микроорганизмов и их комбинаций.

Выводы

В результате исследования установлено, для пациентов с диагнозом БА наиболее значимыми лабораторными показателями из изученных являются:

- гематологические: гемоглобин, эритроцитарные индексы, содержание эозинофилов;
- иммунологические: повышенный уровень общего Ig E, индекс аллергизации, лейкоцитарный индекс интоксикации;
- бактериологические: микроорганизмы *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes* и дрожжевые грибы рода *Candida albicans*.

Наши исследования подтверждают высокую значимость отбора и обоснования предикторов формирования патологии верхних дыхательных путей, в целях ранней донозологической диагностики при проведении скринингового обследования работающего населения в рамках проведения регламентированных медицинских осмотров.

Полученные при этом данные откроют новые перспективы и возможности для повышения эффек-

тивности лечения больных БА, что повлечет за собой сохранение здоровья работающих и экономию значительных средств, затрачиваемых на лечение и пенсионное обеспечение заболевших рабочих.

Библиографический список

1. Cristina E., Mapp C.E., Boschetto B., Maestrelli P. et al. Occupational Asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005. Vol. 172. P. 280—305.
2. Inoue N., Watanabe M., Morita M. et al. Association of functional polymorphisms in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases // *Clinical and Experimental Immunology*. 2011. Vol.163. P. 318—323.
3. Kabesch M., Depner M., Dahmen I. et al. Polymorphisms in eosinophil pathway genes, asthma and atopy // *Allergy*. 2007. Vol. 62. P. 423—428.
4. Лемешев А.Ф. Диагностика бронхиальной астмы // *Здравоохранение*. 2012. N3. С. 46—50.
5. Ильин А.В. Современные методы диагностики бронхиальной астмы (обзор литературы) // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2012. N43. С. 116—123.
6. Тимашева Г.В., Валева О.В., Бадамшина Г.Г., Фагамова А.З. Интегральные гематологические показатели и их использование в диагностике токсического влияния химических факторов на организм работников современного химического производства // *Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов научно-исследовательских организаций Роспотребнадзора «Актуальные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения»*. Уфа; 2013. С. 207—212.
7. Методические указания 4.2.2039—05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». 2005. <https://docs.cntd.ru/document/1200044664> (Дата обращения: 19.11.2020).
8. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций // *Бином-пресс*. 2010. 751с.
9. Приказ № 535 МЗ СССР «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ от 22.04.1985 г.
10. Mummadi S.R. et al. Clinically significant variability of serum Ig E concentrations in patients with severe asthma // *J Astma*. 2012. Vol. 4. N2. P. 42—47.
11. Позднякова О.Ю., Батулин В.А. Структура бактериальной инфекции у пациентов с бронхиальной астмой // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012. N4(133). С. 80—82.
12. Иметова, Ж.Б., Калматов Р.К., Абдурахманов Б.О., Белов Г.В. Клеточные и микробиологические показатели слизистой оболочки верхних дыхательных путей у пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями и бронхиальной астмой // *Молодой ученый*. 2018. N47(233). С. 207—212. URL: <https://moluch.ru/archive/233/53969/> (Дата обращения: 19.11.2020).

13. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Рогачева Н.Н., Разумовская Т.С. Роль нейтрофилов и бактериальной инфекции респираторного тракта у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // *Российский Аллергологический Журнал*. 2011. N2. С. 34—43.

References

1. Cristina E, Mapp CE, Boschetto B, Maestrelli P. et al. Occupational Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:280—305.
2. Inoue N, Watanabe M, Morita M. et al. Association of functional polymorphisms in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clinical and Experimental Immunology*. 2011;163:318—323.
3. Kabesch M, Depner M, Dahmen I. et al. Polymorphisms in eosinophil pathway genes, asthma and atopy. *Allergy*. 2007;62:423—428.
4. Lemeshev AF. Diagnosis of bronchial asthma. *Health care*. 2012;3:46—50. (In Russ).
5. Il'in AV. Sovremennye metody diagnostiki bronhial'noj astmy (obzor literatury). *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya*. 2012. N43. S.116—123. (In Russ).
6. Timasheva GV, Valeeva OV, Badamshina GG, Fagomova AZ. Integral'nye gematologicheskie pokazateli i ih ispol'zovanie v diagnostike toksicheskogo vliyaniya himicheskikh faktorov na organizm rabotnikov sovremennogo himicheskogo proizvodstva. *Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya molodyh uchenyh i specialistov nauchno-issledovatel'skih organizacij Rospotrebnadzora «Aktual'nye problemy profilakticheskoy mediciny, sredy obitaniya i zdorov'ya naseleniya»*. Ufa; 2013: 207—212. (In Russ).
7. Metodicheskie ukazaniya 4.2.2039—05 «Tehnika sbora i transportirovaniya biomaterialov v mikrobiologicheskie laboratorii». 2005. <https://docs.cntd.ru/document/1200044664> (Access date: 19.11.2020). (In Russ).
8. Labinskaya AS, Kostyukova NN. Rukovodstvo po medicinskoj mikrobiologii. Chastnaya medicinskaya mikrobiologiya i etiologicheskaya diagnostika infekcij; Binom, 2010. (In Russ).
9. Prikaz № 535 MZ SSSR «Ob unifikacii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemyh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyah LPU ot 22.04.1985. (In Russ).
10. Mummadi SR. et al. Clinically significant variability of serum Ig E concentrations in patients with severe asthma. *J Astma*. 2012;4(2):42—47.
11. Pozdnyakova OYu, Baturin VA. Struktura bakterial'noj infekcii u pacientov s bronhial'noj astmoj. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2012. N4(133). S.80—82. (In Russ).
12. Imetova ZhB, Kalmatov RK, Abdurahmanov BO, Belov GV, Kletochnye i mikrobiologicheskie pokazateli slizistoj obolochki verhnih dyhatel'nyh putej u pacientov s rekurrentnymi respiratornymi infekciyami i bronhial'noj astmoj. *Molodoj uchenyj*. 2018;47(233):207—212. URL: <https://moluch.ru/archive/233/53969/> (Access date: 19.11.2020). (In Russ).
13. Fedoseev GB, Trofimov VI, Rogacheva NN, Razumovskaya TS. The role of neutrophils and bacterial infection of the respiratory tract in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Journal of Allergy*. 2011;2:34—43. (In Russ).

Ответственный за переписку: Абдрахманова Елена Рафиловна — к. м. н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО, врач аллерголог консультативно-поликлинического отделения клиники ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Российская Федерация, 450106, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 94. E- mail: elenara@inbox.ru

Абдрахманова Е.Р. SPIN-код 9138-0313; ORCID 0000-0003-2763-1358
Власова Н.В. SPIN-код 6277-0748; ORCID 0000-0003-3926-0937
Масягутова Л.М. SPIN-код 5318-8318; ORCID 0000-0003-0195-8862
Гизатуллина Л.Г. SPIN-код 9734-4960; ORCID 0000-0001-6593-2704
Рафикова Л.А. SPIN-код 1362-7194; ORCID 0000-0002-7355-9556
Чудновец Г.М. SPIN-код 3686-6335; ORCID 0000-0002-5807-2037

Corresponding author: Abdrakhmanova Elena Rafilovna — PhD MD, Associate Professor of the Department of Therapy and Occupational Diseases with a course of IDPO, allergist of the consultative-polyclinic department of the clinic Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology». 450106, st. Stepan Kuvykina, 94, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation. E- mail: elenara@inbox.ru

Abdrakhmanova E.R. ORCID 0000-0003-2763-1358
Vlasova N.V. ORCID 0000-0003-3926-0937
Masyagutova L.M. ORCID 0000-0003-0195-8862
Gizatullina L.G. ORCID 0000-0001-6593-2704
Rafikova L.A. ORCID 0000-0002-7355-9556
Chudnovets G.M. ORCID 0000-0002-5807-2037




ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ HEALTH POLICY AND PUBLIC HEALTH

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-219-228

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
RESEARCH ARTICLE

Анализ эпидемиологических особенностей и факторов риска эпилепсии в странах Африканского континента

В.В. Ефремов , Ю.А. Долгушева  , Б. Ндихокубвайо 

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 jk161@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность.* Эпилепсия является распространенным неврологическим заболеванием в тропических странах, особенно в странах Африки. Ее распространенность в африканских странах почти вдвое выше, чем в Азии, Европе и Северной Америке. Цель: провести исследование и дать интерпретацию особенностям распространения и факторам риска эпилепсии в странах Африканского континента. *Материалы и методы.* Основываясь на данных ВОЗ, проведен эпидемиологический анализ распространенности и структуры смертности от эпилепсии среди жителей континентальной Африки. Африканский континент был кластеризован на пять различных регионов с условно однородными социально-культурными, климатогеографическими и средовыми условиями и, как следствие, схожей динамикой эндемических заболеваний и инфекций. Далее, в пяти центрах этого региона были сопоставлены демографические данные, этиологические факторы, факторы риска, такие как инфекционные заболевания с неврологическими последствиями в виде смертельных случаев от эпилепсии. Математико-статистическая обработка результатов проведена с помощью статистического пакета SPSS-19 (SPSS Inc., USA). *Результаты и обсуждение.* Анализ социально-демографических характеристик позволил установить, что смертность от эпилепсии выше: в странах Африканского континента к югу от Сахары по сравнению с северной Африкой; у женщин по сравнению с мужчинами; в возрастной группе моложе 14 лет по сравнению со старшими группами; а также в странах субрегионов с неудовлетворительным состоянием национальных систем здравоохранения и низким уровнем социально-экономической ситуации в целом. *Выводы.* Государственные программы, направленные на снижение различных факторов травматизма, насилия, распространенности материнской смертности и голода, частоты суицида среди населения могут способствовать снижению распространенности и смертности от эпилепсии. Кроме того, существенный объем факторов риска эпилепсии в странах Африки является вирулентным и потенциально-предотвратимым. Прежде всего к ним относятся: нейроцистицеркоз, шистосомоз, ВИЧ-инфекция и различные формы менингита. Мероприятия в системе здравоохранения, ориентированные на профилактику этих заболеваний, также могут существенно снизить распространенность эпилепсии.

Ключевые слова: неврология, эпилепсия, доказательная медицина, континентальная Африка

© Ефремов В.В., Долгушева Ю.А., Ндихокубвайо Б., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Вклад авторов: Ефремов В.В. — концепция и дизайн исследования; Долгушева Ю.А. — статистическая обработка данных, написание текста; Ндихокубвайо Б. — сбор данных. Каждый автор внес личный вклад в интерпретацию данных. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Заявление о конфликте интересов. Авторы не имеют финансовых либо иных, в том числе личных отношений с физическими или юридическими лицами, которые могли бы негативно повлиять на публикацию данного исследования.

Поступила 08.02.2021. Принята 12.04.2021.

Для цитирования: Ефремов В.В., Долгушева Ю.А., Ндихокубвайо Б. Анализ эпидемиологических особенностей и факторов риска эпилепсии в странах Африканского континента // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 3. С. 219—228. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-219-228

Analysis of the epidemiological characteristics and risk factors for epilepsy in the countries of the African continent

V.V. Efremov , Yu.A. Dolgusheva,  , B. Ndiokubvayo 

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
*jk161@yandex.ru

Annotation. Relevance. Epilepsy is a common neurological disease in tropical countries, especially in Africa. Its prevalence in African countries is almost twice as high as in Asia, Europe and North America. Objective: to investigate the characteristics of the spread and risk factors of epilepsy in the countries of the African continent. *Materials and Methods:* Based on WHO data, an epidemiological analysis of the prevalence and structure of mortality from epilepsy among the inhabitants of continental Africa was carried out. The African continent was clustered into five different regions with conventionally homogeneous socio-cultural, climatic and geographic and environmental conditions and, as a consequence, similar dynamics of endemic diseases and infections. Demographic data, etiological factors, risk factors such as infectious diseases (including neglected diseases) with neurological consequences in the form of deaths from epilepsy were compared in five centers in the region. Mathematical and statistical processing of the results was carried out using the SPSS-19 statistical package (SPSS Inc., USA). *Results and Discussion.* Analysis of socio-demographic characteristics made it possible to establish that mortality from epilepsy is higher: in the countries of the African continent south of the Sahara in comparison with northern Africa; in women compared to men; in the age group younger than 14 compared to older groups and also in countries of subregions with an unsatisfactory state of national health systems and a low level of socio-economic situation in general. *Conclusion.* State programs aimed at reducing various factors of injury, violence, the prevalence of maternal mortality and hunger, the frequency of suicide among the population can help reduce the prevalence and mortality from epilepsy. In addition, a significant number of risk factors for epilepsy in African countries are virulent and potentially preventable. First of all, these include: neurocysticercosis, schistosomiasis, HIV infection and various forms of meningitis. Health care interventions to prevent these diseases can also significantly reduce the prevalence of epilepsy.

Keywords: neurology, epilepsy, evidence-based medicine, continental Africa

Author contributions. This work was carried out in collaboration between all authors. V.V. Efremov — research concept and design; Yu.A. Dolgusheva — statistical data processing, text writing; B. Ndiokubvayo — data collection. Each author has contributed personally to the interpretation of the data. All authors have read and approved the final manuscript.

Conflicts of interest statement. The authors do not have financial or other, including personal relationships with individuals or legal entities that could adversely affect the publication of this study.

Received 08.02.2021. Accepted 12.04.2021.

For citation: Efremov VV, Dolgusheva YuA, Ndiokubvayo B. Analysis of the epidemiological characteristics and risk factors for epilepsy in the countries of the African continent. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):219—228. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-219-228

Введение

Эпилепсия является распространенным неврологическим заболеванием в тропических странах, особенно в странах Африки. За последние 10 лет было опубликовано множество исследований по эпидемиологии, этиологии и лечению эпилепсии в странах Африки к югу от Сахары. Распространенность, оцененная по результатам исследований, почти вдвое выше, чем в Азии, Европе и Северной Америке. Наиболее распространенными факторами риска являются родовая травма, инфекции ЦНС и черепно-мозговые травмы. Около 60 % пациентов с эпилепсией не получают противоэпилептического лечения, преимущественно по экономическим и социальным причинам.

Цель исследования — провести исследование и дать авторскую оценку (интерпретацию) особенностям распространения и факторам риска эпилепсии в странах Африканского континента.

Материалы и методы

Африканский континент был разделен на пять крупных географических субрегионов в соответствии с рекомендациями статистического отдела Организации Объединенных Наций (ООН) и документом «Стандартные коды стран или районов для использования в статистике», разработанным Секретариатом ООН [1]:

- первая группа (I) — Северная Африка (n=7, n — количество стран): Алжир (код ISO A3 — DZA),

Египет (EGY), Ливия (LBY), Марокко (MAR), Судан (SDN), Тунис (TUN) и Западная Сахара (ESH);

- вторая группа (II) — Западная (n=17): Бенин (BEN), Буркина-Фасо (BFA), Кабо-Верде (CPV), Кот-д’Ивуар (CIV), Гамбия (GMB), Гана (GHA), Гвинея (GIN), Гвинея-Бисау (GNB), Либерия (LBR), Мали (MLI), Мавритания (MRT), Нигер (NER), Нигерия (NGA), остров Святой Елены (SHN), Сенегал (SEN), Сьерра-Леоне (SLE) и Того (TGO);

- третья группа (III) — Восточная (n=18): Бурунди (BDI), Коморские Острова (COM), Джибути (DJI), Эфиопия (ETH), Эритрея (ERI), Кения (KEN), Мадагаскар (MDG), Малави (MWI), Маврикий (MUS), Мозамбик (MOZ), Реюньон (REU), Руанда (RWA), Сейшельские острова (SYC), Сомали (SOM), Танзания (TZA), Уганда (UGA), Замбия (ZMB) и Зимбабве (ZWE);

- четвертая группа (IV) — Центральная (n=9): Ангола (AGO), Камерун (CMR), Центральноафриканская Республика (CAF), Чад (TCD), Республика Конго — Браззавиль (COG), Демократическая Республика Конго (COD), Экваториальная Гвинея (GNQ), Габон (GAB) и Сан-Томе и Принсипи (STP);

- пятая группа (V) — Южная (n=5): Ботсвана (BWA), Лесото (LSO), Намибия (NAM), Южная Африка (ZAF) и Свазиленд (SWZ).

Страны одного субрегиона характеризуются близкими климато-географическими, этническо-политическими, социально-экономическими, средовыми особенностями и, следовательно, схожей динамикой эндемических заболеваний и инфекций (рис. 1).

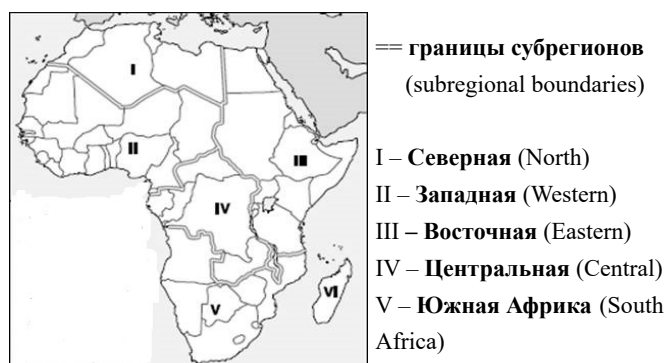


Рис. 1. Субрегионы Африки, выделяемые Экономической комиссией ООН

Fig. 1: African subregions designated by the UN Economic Commission

В качестве индикатора эпидемиологической активности эпилепсии для каждого участвующего в анализе государства принят скорректированный на 100 000 населения коэффициент смертности от эпилепсии (Кэ).

Коэффициенты смертности от эпилепсии сопоставлены:

— с демографическими данными, включающими в себя: общую численность населения, соотношение полов (мужчины/женщины); численность населения в возрастных группах, %: 0—14; 15—64 и 65+ лет; коэффициент рождаемости и младенческой смертности; прирост населения; общую грамотность; безработицу; продолжительность жизни; объем ВВП на душу населения.

— с коэффициентами основных причин смерти, скорректированными на 100 000 населения последовательно для каждого государства.

Источник данных: Global Health Observatory data repository, WHO 2018; World Health Rankings [2, 3].

Математико-статистическая обработка результатов проведена с помощью статистического пакета SPSS-19 (SPSS Inc., USA). При проверке нулевых гипотез критическое значение тестовой статистики принималось равным 0,05. Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm m$, где M — среднее, а m — ошибка среднего. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием

критериев Колмогорова — Смирнова. Для сравнения различий между выборками использовались параметрические и непараметрические статистические критерии, такие как метод дисперсионного анализа и Н-критерий Краскела — Валлеса. Корреляционные связи выявляли посредством вычисления коэффициентов линейной корреляции Пирсона (R).

Результаты и их обсуждение

Демографические данные

Определена «лидирующая тройка» стран на Африканском континенте, где эпидемиологическая обстановка с эпилепсией стоит наиболее остро. Это Мозамбик (Кэ=12,64 на 100 000 населения), Ангола (Кэ=10,88) и Танзания (Кэ=10,58). Напротив, наиболее благополучные страны — Египет (Кэ=1,3), Сейшельские острова (Кэ=1,5) и Марокко (Кэ=1,5) (рис. 2). Результат дисперсионного анализа (по Краскела — Валлису) распределения Кэ по субрегионам Африканского континента представлен на рис. 3.

Произведен подсчет значений индекса Кэ в сравниваемых группах субрегионов Африканского континента. Так, в Восточной Африке значение индекса Кэ составило в среднем $6,17 \pm 0,78$; Западной — $4,55 \pm 0,35$; Северной — $1,94 \pm 0,37$; Центральной — $5,77 \pm 0,83$; Южной — $8,11 \pm 0,44$. Таким образом, наиболее высокие значения индекса Кэ были отмечены на юго-востоке Африканского континента. Относительно благоприятные показатели были на севере Африки ($\chi^2=21,04$; $p<0,0001$, критерий Краскела — Валлиса). Полученный результат хорошо соотносится с рядом публикаций по распространенности эпилепсии в странах Африки к югу от Сахары. Данные литературы свидетельствуют о высокой ежегодной заболеваемости эпилепсией порядка 81,7 на 100000. Так, исследование, проведенное в Бенине (2013), показало, что частота заболеваемости составляет 69 на 100000 человек (95 %, доверительный интервал (ДИ) 30—137) [4]. В Эфиопии (2006) — 64 (95 % ДИ 44—84) [5]; Танзания (2012) — 81 (95 % ДИ 65—101) [6, 7]; Буркина-Фасо (2012) — 83 (95 % ДИ 40—126) [8]; Уганда

(2010) — 156 (95 % ДИ 145—166) [9]; Кения (2008; 2013) — 77 (95 % ДИ 68—87) [10, 11].

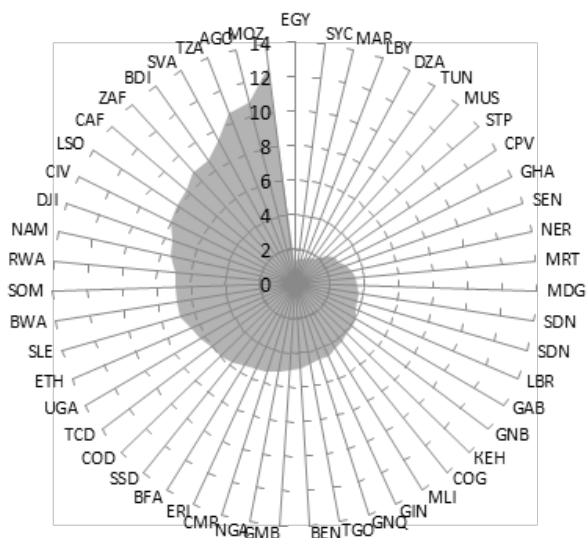


Рис. 2. Распределение абсолютных значений Кэ по странам Африканского континента

Fig. 2: Distribution of the absolute Ke values across the countries of the African continent

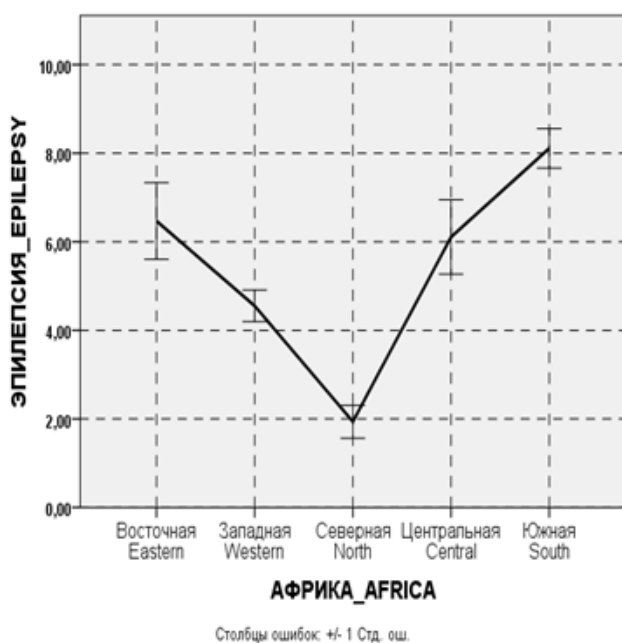


Рис. 3. Результат дисперсионного анализа распределения смертности от эпилепсии по субрегионам Африки

Fig. 3: The result of analysis of variance distribution of mortality from epilepsy in the African subregions

При исследовании динамики изменения индекса Кэ относительно показателя «соотношение полов» выявлена слабая отрицательная корреляционная связь $R = -0,28$ ($p < 0,005$). Таким образом, в целом по континентальной Африке, отмечено преобладание эпилепсии у женщин, чем у мужчин. Большинство исследований эпилепсии в более развитых странах показывают, что она чаще встречается у мужчин, чем у женщин, признавая при этом, что разница редко оказывается статистически значимой. Однако результаты в африканских странах зачастую также указывали на доминирование эпилепсии у женщин [12, 13]. При разделении совокупной выборки на субрегионы достоверных гендерных различий у больных эпилепсией обнаружено не было.

Установлена положительная взаимосвязь индекса Кэ с возрастной группой (0—14) $R = 0,41$ ($p < 0,001$) и отрицательная с группами (15—64) и (65+) $R = -0,39$ ($p < 0,001$) и $R = -0,4$ ($p < 0,001$) соответственно. Полученный результат свидетельствует о том, что на Африканском континенте доля смерти пациентов с эпилепсией моложе 14 лет значительно превосходит таковую в иных возрастных группах. Данный вывод находит подтверждение в исследованиях [14—17]. По данным литературы, заболеваемость эпилепсией в более развитых странах является самой высокой в возрастной группе 30—50 лет [18], тогда как в менее развитых странах, особенно в странах Африки к югу от Сахары, более 90 % людей с эпилепсией моложе 20 лет. Из этих пациентов, в среднем, первый приступ произошел в возрасте до 10 лет у 35 % и до 20 лет у 50 %.

Известно, что высокая младенческая смертность является признаком низкого уровня развития медицины. Таким образом, установленная положительная взаимосвязь индекса Кэ с показателем «детская смертность» ($R = 0,44$; $p < 0,001$) и отрицательная с «уровень ВВП на душу населения» ($R = -0,32$; $p < 0,05$) свидетельствует в пользу того, что в странах континентальной Африки недофинансирование медицины является существенным фактором негативной эпидемиологической обстановки по заболеванию и смертности от эпилепсии. Особо остро данный вопрос стоит для Западной и Восточной

Африки ($\chi^2=14,47$; $p=0,006$, критерий Краскела — Валлиса) по ВВП и Западной и Центральной Африки по детской смертности ($\chi^2=18,87$; $p=0,001$, критерий Краскела — Валлиса).

Примечательно, что показатель «всеобщая грамотность» достоверных связей с индексом Кэ не выявил, тогда как с показателем «прирост населения» — связь сильная отрицательная ($R= -0,51$; $p<0,001$ — т.е. чем выше грамотность — тем меньше прирост населения).

Основные причины смерти

Перинатальные причины, голод

Установлена взаимосвязь индекса Кэ с показателем «осложнения при родах» ($R=0,5$; $p<0,001$). Известно, что последствия родовых травм часто из-за тяжелой беременности или родов могут привести к развитию эпилепсии. В странах Африки к югу от Сахары перинатальные причины связаны с 2—65 % случаев эпилепсии [19—21]. Для северо-западно-центральной части Африки данная проблема более чем актуальна ($\chi^2=17,58$; $p=0,001$, критерий Краскела — Валлиса) (рис. 4).

Аналогичная картина наблюдается при исследовании показателя «смерть от голода» ($R=0,41$; $p<0,001$). Обнаруженная положительная связь позволяет предположить возможность связи между эпилепсией и недоеданием в менее развитых странах. Такая связь была обнаружена в исследовании, проведенном в Бенине, где распространенность признака недоедания в группах пациентов с эпилепсией была выше, чем в контрольной группе (22 % против 9 %, $p=0,0006$) [22]. Различия субрегионов по признаку «смерть от голода» также статистически значимы (рис. 5).

Нейроинфекции

По мнению ряда авторов, онхоцеркоз (речная слепота), вызываемый *Onchocerca volvulus*, может быть признан фактором риска развития эпилепсии. Например, в 2005 г. Рипс соавт. пришли к выводу, что средняя распространенность эпилепсии увеличивается на 0,4 % на каждые 10 % увеличения распространенности онхоцеркоза [23]. Известны

публикации, где некоторые исследования выявили связь между распространенностью онхоцеркоза и эпилепсией в различных областях востока, запада и центральной Африки [24, 25]. При этом известно, что в кинической картине онхоцеркоза на передний план выступают поражения кожи.

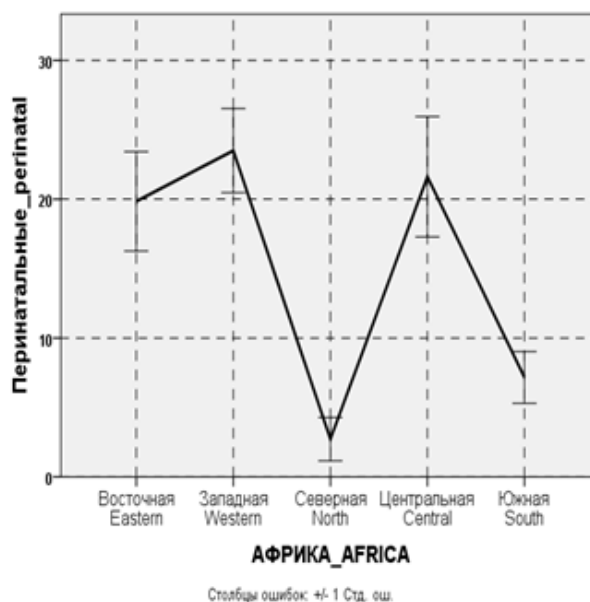


Рис. 4. Результат дисперсионного анализа распределения перинатальной смертности по субрегионам Африки

Fig. 4: Analysis of variance for the distribution of perinatal mortality by subregion of Africa

Выявлена положительная связь между показателями «поражение кожи» и индексом Кэ ($R=0,52$; $p<0,001$). Результаты текущего исследования позволяют выделить запад, восток и юг Африки как основные территории распространенности кожных болезней, рассматриваемые как фактор риска смерти от эпилепсии ($\chi^2=13,34$; $p=0,01$, критерий Краскела — Валлиса) (рис. 6).

О коморбидности эпилепсии и ВИЧ-инфекции известно достаточно давно. Эпилепсия и эпилептические приступы являются грозным и, зачастую, инвалидизирующим осложнением ВИЧ-инфекции. Таким образом, вполне закономерно обнаружена положительная взаимосвязь индекса Кэ с показателем «смертность от ВИЧ-инфекции» ($R=0,51$;

$p < 0,001$). С эпидемиологической точки зрения самая неблагоприятная обстановка с ВИЧ-инфекцией сложилась в южной и центральной Африке ($\chi^2=28,46$; $p < 0,001$, критерий Краскела — Валлиса) (рис. 7).

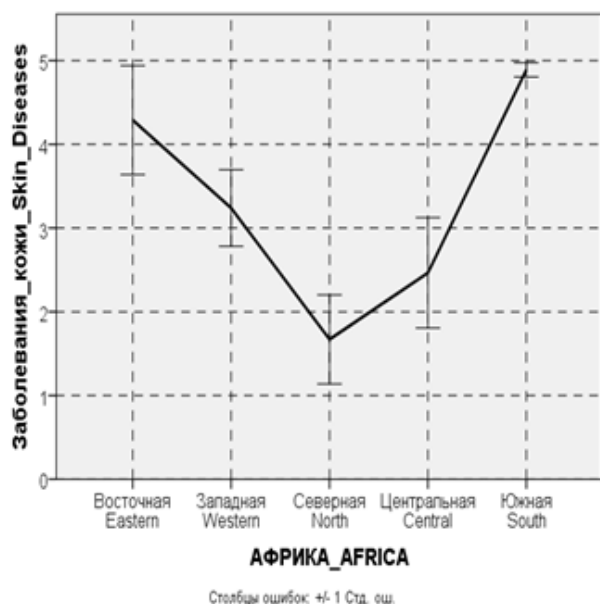


Рис. 6. Результат дисперсионного анализа распределения смертности от кожных заболеваний по субрегионам Африки

Fig. 6: The result of analysis of variance distribution of mortality from skin diseases subregions Africa

Известно, что менингит (как хронический базальный, так и острый) входит в особенности клинической картины нейроцистицеркоза. Нейроцистицеркоз является наиболее распространенной неврологической инфекцией и основной причиной эпилепсии во многих странах Африки [26, 27]. В текущем исследовании обнаружена положительная связь между показателями «смертельные случаи от менингита» и индексом Кэ, что позволяет предположить возможную связь между эпилепсией и нейроцистицеркозом ($R=0,33$; $p < 0,05$). Распространенность данной патологии отмечается в основном в западной, восточной и центральной Африке ($\chi^2=25,09$; $p < 0,001$, критерий Краскела — Валлиса) (рис. 8).

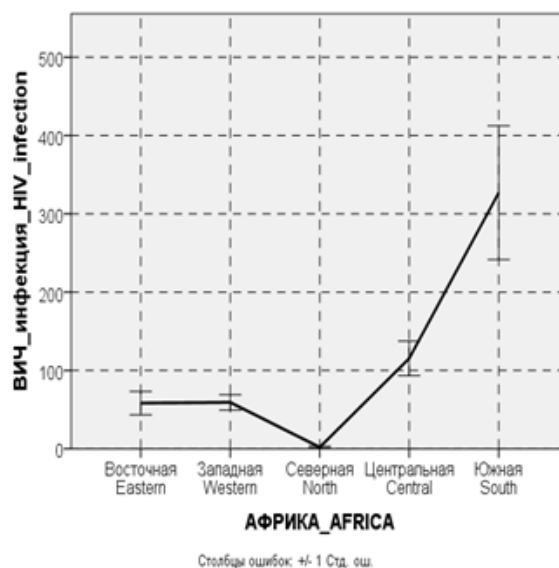


Рис. 7. Результат дисперсионного анализа распределения смертности от ВИЧ-инфекции по субрегионам Африки

Fig. 7: The result of analysis of variance distribution of mortality from HIV infection in the African subregions

Шистосомоз (Schistosomiasis) — это инфекционное хроническое заболевание, вызываемое паразитическими плоскими червями рода шистосомы (*Schistosoma*). Шистосомоз уступает только малярии в качестве наиболее смертельного паразитарного заболевания в странах Африки к югу от Сахары. Болезнь вызывает более 200 тыс. смертей в год. Установлена положительная связь между показателями «смертельные случаи от Шистосомоза» и индексом Кэ, что свидетельствует в пользу связи между эпилепсией и шистосомозом ($R=0,39$; $p < 0,001$). Согласно данным настоящего исследования, заболевание встречается, главным образом в западной, восточной и центральной Африке ($\chi^2=27,52$; $p < 0,001$, критерий Краскела — Валлиса) (рис. 9).

Черепно-мозговые травмы, суицидальный риск

Из-за повсеместного несоблюдения правил дорожного движения, пренебрежением ремнем безопасности и шлемом, дорожно-транспортные происшествия в Африке являются наиболее распространенной причиной черепно-мозговой травмы

(ЧМТ). Неблагоприятная криминогенная обстановка, нападения и локальные конфликты также вносят свой вклад в статистику ЧМТ. Известно, что риск посттравматической эпилепсии зависит от степени и тяжести травмы и связанных с ней осложнений [28].

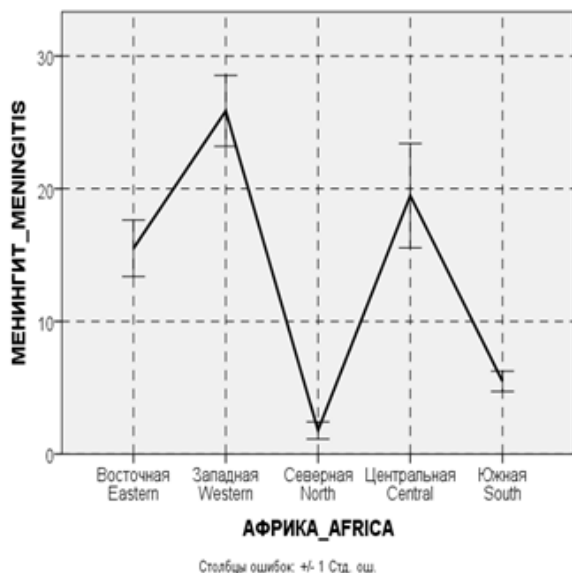


Рис. 8. Результат дисперсионного анализа распределения смертности от менингита по субрегионам Африки

Fig. 8: Analysis of variance for the distribution of meningitis mortality by subregion of Africa

Установлена положительная взаимосвязь индекса Кэ с показателями «Смертельные случаи от дорожно-транспортных происшествий» ($R=0,3$; $p<0,05$) и «смертельные случаи от насилия» ($R=0,28$; $p<0,05$). Наибольшая смертность от насилия наблюдалась в южной Африке ($\chi^2=22,11$; $p<0,001$, критерий Краскела — Валлиса) (рис. 10).

Известно, что риск самоубийства у лиц, страдающих эпилепсией, в 4 раза больше, чем в общей популяции [29]. Выявленная положительная взаимосвязь индекса Кэ с показателем «суицид» свидетельствует о значимом факторе, потенцирующем суицидальный риск при эпилепсии ($R=0,58$; $p<0,001$). По данным текущего исследования, высокий уровень самоубийств зарегистрирован в центральном, восточном и южном субрегионе континентальной Африки.

($\chi^2=15,24$; $p=0,004$, критерий Краскела — Валлиса) (рис. 11).

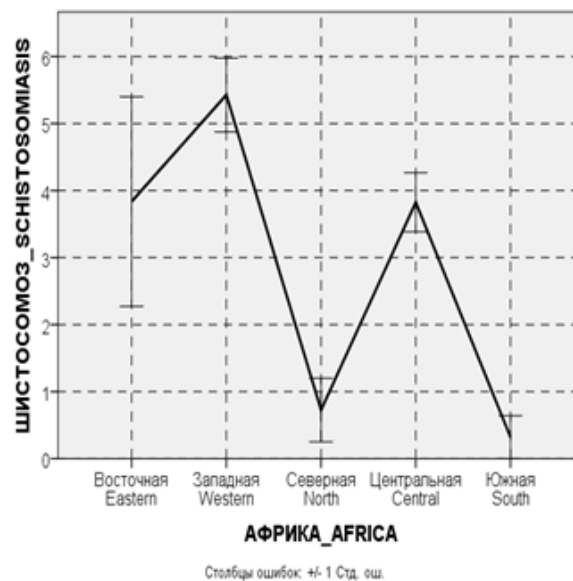


Рис. 9. Результат дисперсионного анализа распределения смертности от шистосомоза по субрегионам Африки

Fig. 9: The result of analysis of variance distribution of mortality from schistosomiasis in the African subregions

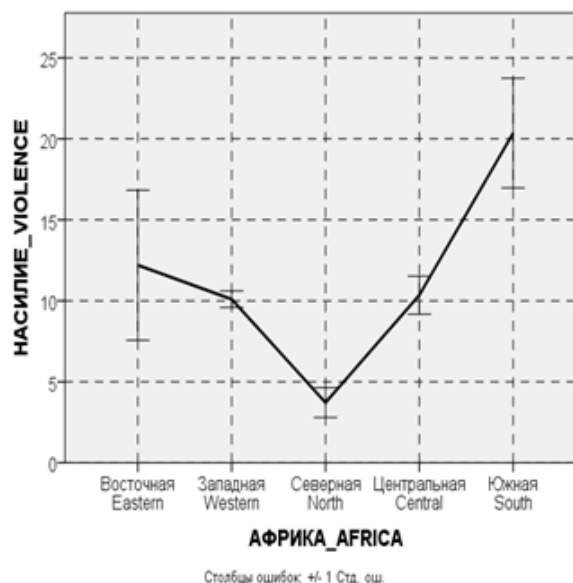


Рис. 10. Результат дисперсионного анализа распределения смертности от насилия по субрегионам Африки

Fig. 10: Analysis of variance for the distribution of deaths from violence by subregion of Africa

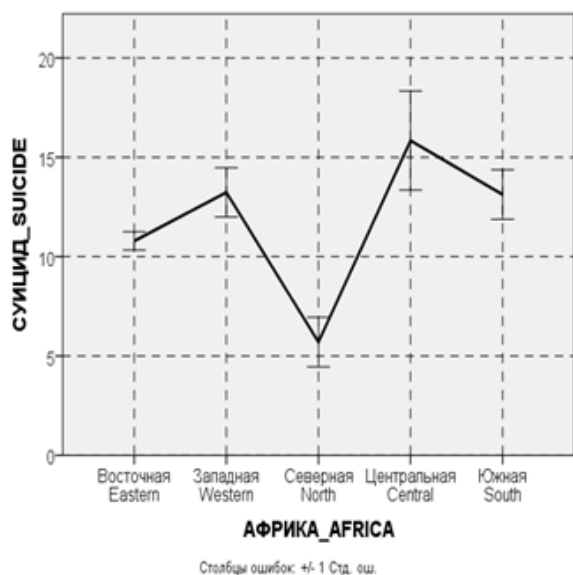


Рис. 11. Результат дисперсионного анализа распределения смертности от суицида по субрегионам Африки

Fig. 11: The result of analysis of variance distribution of mortality from suicide in the African subregions

За пределами обзора остались, пожалуй, вопросы, связанные с отсутствием взаимосвязи между показателями эпилепсии и смертности от цереброваскулярных заболеваний, в частности инсульта. Известно, что цереброваскулярные заболевания достоверно часто приводят к развитию структурной эпилепсии в развитых странах. Однако большинство исследований в странах Африки к югу от Сахары не дают достоверной информации о частоте и распространенности инсульта, учитывая недостаток инструментальных методов визуализации и других диагностических методов подтверждения данного диагноза. С другой стороны, учитывая полученные текущие результаты исследования, особенностью генеза эпилепсии в странах Африки является контингент очень молодого возраста, а как известно, цереброваскулярная патология среди молодых людей встречается значительно реже.

Выводы

Анализ социально-демографических характеристик позволил установить, что смертность от эпилепсии выше: в странах Африканского континента к югу от Сахары по сравнению с северной Африкой; у женщин по сравнению с мужчинами; в возрастной группе моложе 14 лет по сравнению со старшими группами, а также в странах субрегионов с неудовлетворительным состоянием национальных систем здравоохранения и низким уровнем социально-экономической ситуации в целом (ВВП).

Государственные программы, направленные на снижение различных факторов травматизма, насилия, распространенности материнской смертности и голода, частоты суицида среди населения могут способствовать снижению распространенности и смертности от эпилепсии. Кроме того, существенный объем факторов риска эпилепсии в странах Африки является вирулентным и потенциально-предотвратимым. Прежде всего к ним относятся: нейроцистицеркоз, шистосомоз, ВИЧ-инфекция и различные формы менингита. Мероприятия в системе здравоохранения, ориентированные на профилактику этих заболеваний, также могут существенно снизить распространенность эпилепсии.

Библиографический список/References

1. Standard country or area codes for statistical use (M49). <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/>. (Accessed January 20, 2021)
2. Global Health Observatory data repository (WHO). <https://apps.who.int/gho/data/node.home>. (Accessed January 20, 2021)
3. World Health Rankings. <https://www.worldlifeexpectancy.com/sitemap>. (Accessed January 20, 2021)
4. Houinato D, Yemadje L-P, Glitho G, et al. Epidemiology of epilepsy in rural Benin: prevalence, incidence, mortality, and follow-up. *Epilepsia*. 2013;54:757—63.
5. Almu S, Tadesse Z, Cooper P, et al. The prevalence of epilepsy in the Zay Society, Ethiopia — an area of high prevalence. *Seizure*. 2006;15:211—13.
6. Burton KJ, Rogathe J, Whittaker R, et al. Epilepsy in Tanzanian children: association with perinatal events and other risk factors. *Epilepsia*. 2012;53:752—60.
7. Hunter E, Rogathi J, Chigudu S, et al. Prevalence of active epilepsy in rural Tanzania: a large community-based survey in an adult population. *Seizure*. 2012;21(9):691—98.
8. Nitiéma P, Carabin H, Hounton S, et al. Prevalence case-control study of epilepsy in three Burkina Faso villages. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(4):270—78.

9. Duggan MB. Epilepsy in rural Ugandan children: seizure pattern, age of onset and associated findings. *Afr Health Sci.* 2010;10:218—225.
10. Mung'ala-Odera V, White S, Meehan R, et al. Prevalence, incidence and risk factors of epilepsy in older children in rural Kenya. *Seizure.* 2008;17:396—404.
11. Ngugi AK, Bottomley C, Scott JA, et al. Incidence of convulsive epilepsy in a rural area in Kenya. *Epilepsia.* 2013;54(8):1352—9.
12. Dossou GA, Houinato D, Tevoedjre M, et al. Epilepsy in Schools in Cotonou (Benin). *Afr J Neurol Sci.* 2003;22(2).
13. Houinato D, Adjien K, Gnonlonfon D, et al. Etude de la prévalence de l'épilepsie á Dangbo dans le département de l'Oueme au Benin. *Benin Méd.* 2007;37:14—177.
14. Ssentongo P. Prevalence and incidence of new-onset seizures and epilepsy in patients with human immunodeficiency virus (HIV): Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2019;93:49—55.
15. Birbeck GL, Kalichi EMN. Epilepsy prevalence in rural Zambia: a door-to-door survey. *Trop Med Int Health.* 2004;9:92—95.
16. Debrock C, Preux PM, Houinato D, et al. Estimation of the prevalence of epilepsy in the Benin region of Zinvié using the capture-recapture method. *Int J Epidemiol.* 2000;29:330—35.
17. Njamnshi A, Sini V, Djientcheu V, et al. Risk factors associated with epilepsy in a rural area in Cameroon: a preliminary study. *Afr J Neurol Sci.* 2007;26:18—26.
18. WHO. La prévention primaire des troubles mentaux, neurologiques et psychosociaux. WHO. Geneva. 1999. 139 p.
19. Coleman R, Loppy L, Walraven G. The treatment gap and primary health care for people with epilepsy in rural Gambia. *Bull World Health Organ.* 2002;80:378—83.
20. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, et al. Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *Lancet Neurol.* 2013;12:253—63.
21. Yemadje L-P, Houinato D, Boumédiène F, et al. Prevalence of epilepsy in the 15 years and older in Benin: a door-to-door nationwide survey. *Epilepsy Res.* 2012;99:318—26.
22. Crepin S, Houinato D, Nawana B, et al. Link between epilepsy and malnutrition in a rural area of Benin. *Epilepsia.* 2007;48(10):1926—3.
23. Pion SDS, Kaiser C, Boutros-Toni F, et al. Epilepsy in onchocerciasis endemic areas: Systematic review and meta-analysis of population-based surveys. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3: e461.
24. Boussinesq M, Pion SDS, Demanga-Ngangue Kamgno J. Relationship between onchocerciasis and epilepsy: a matched case-control study in the Mbam Valley, Republic of Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96:537—41.
25. Pion SDS, Boussinesq M. Significant association between epilepsy and presence of onchocercal nodules: case-control study in Cameroon. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86:5577.
26. Medina MT, Dubon-Murcia SA, Aguilar-Estrada RL, et al. Neurocysticercosis and epilepsy. *Epilepsies.* 2010;22:126—33.
27. Winkler AS. Neurocysticercosis in sub-Saharan Africa: a review of prevalence, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pathog Glob Health.* 2012;106:261—74.
28. Jamison DT, Feachem RG, Makgoba MW, et al. *Disease and mortality in sub-Saharan Africa.* 2nd ed. Washington, DC: World Bank. 2006. 414 p.
29. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005;46:470—72.

Ответственный за переписку: Юлия Алексеевна Долгушева — канд. мед. наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Ростовского государственного медицинского университета, Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский д. 29. E-mail: jk161@yandex.ru
Ефремов В.В. SPIN-код 3274-7855; ORCID 0000-0001-9134-3049
Долгушева Ю.А. SPIN-код 7007-1400; ORCID 0000-0002-5351-2419
Ндихокубвайо Б. SPIN-код 9283-2861; ORCID 0000-0003-2588-4570






Corresponding author: Yulia Alekseevna Dolgusheva, PhD MD, Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, 344022, per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation. E-mail: jk161@yandex.ru
Efremov V.V. ORCID 0000-0001-9134-3049
Dolgusheva Yu.A. ORCID 0000-0002-5351-2419
Ndihokubvayo B. ORCID 0000-0003-2588-4570




DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-229-234

RESEARCH ARTICLE
НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Cardiovascular risk factors in rural areas: case of the Mabayi health district hospital in Burundi

Eugène Ndirahisha  , Patrice Barasukana, Joseph Nyandwi , Sébastien Manirakiza,
Rhamadhan Nyandwi , Elysée Baransaka 

University of Burundi, Faculty of Medicine, *Bujumbura, Burundi*
 kabandaeugene@yahoo.fr

Abstract. *Relevance.* Noncommunicable diseases are a serious public health problem due to their high incidence and mortality rate. Globally, noncommunicable diseases cause 41 million deaths every year, accounting for 71% of the total number of deaths. Cardiovascular diseases, accounting for 44% of all noncommunicable diseases, are the leading causes of death. Early identification of the main risk factors for cardiovascular diseases and treatment of associated diseases are a prerequisite for maintaining the health of the population. *Objective:* To identify the main risk factors for cardiovascular disease in patients living in rural areas of the mountainous region and attending the Mabayi District Hospital in Burundi. *Patients and Methods.* An open-label retrospective study conducted at the Mabayi District Hospital in Burundi from January 2014 to December 2017. The study included patients whose medical examination revealed at least one risk factor for cardiovascular diseases. The study was approved by the ethics committee of the Kamenge University Hospital and the Faculty of Medicine of the University of Burundi. Data analysis was carried out using Microsoft Word 2007 and Epi-Info TM 7.2.1.0 software. *Results and Discussion.* Among the 20 297 examined patients, the average age was 50 ± 16.7 years, the extreme values were 14 and 101 years. Male patients accounted for 51.1%. 903 patients (4.5%) had at least one risk factor. The main risk factors were high blood pressure (52.6%), diabetes (42.0%) and alcohol abuse (27.4%). *Conclusion.* Residents of rural areas of the mountainous region of Burundi have a high frequency of risk factors for cardiovascular diseases, which must be taken into account when organizing medical and preventive measures to prevent cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular, prevalence, risk factor, rural areas, Burundi

Author contributions. All authors contribute to the writing of this manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 04.02.2021. Accepted 11.03.2021.

© Ndirahisha E., Barasukana P., Nyandwi J., Manirakiza S., Nyandwi R., Baransaka E., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

For citation: Ndirahisha E, Barasukana P, Nyandwi J, Manirakiza S, Nyandwi R, Baransaka E. Cardiovascular risk factors in rural areas: case of the Mabayi health district hospital in Burundi. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):229—234. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-229-234

Introduction

Noncommunicable diseases are a serious public health problem due to their high incidence and mortality rate. Globally, noncommunicable diseases cause 41 million deaths every year, accounting for 71 % of the total number of deaths. Cardiovascular diseases, accounting for 44 % of all noncommunicable diseases, are the leading causes of death [1, 2]. As the means of control is first of all preventive with an early diagnosis based on support this necessarily requires better knowledge of cardiovascular risk factors (CVRF). The prevalence of CVRF is variable worldwide [3]. This prevalence is continuously increasing and is becoming an important cause of morbidity and premature mortality [4]. It can be explained by the increase of the population, by the growing urbanization and the modes of production which tend towards the western model [3].

In Burundi, few studies have been carried out to assess the prevalence of CVRF. The objective of this work, carried out in a mountain population located in the west of Burundi at 80 km in the north of Bujumbura city, was to estimate the prevalence of the main CVRF in the area, as well as their distribution according to the gender and age.

Patients and methods

This is a descriptive retrospective study conducted at the Mabayi Health District Hospital from January 2014 to December 2017, a period of four years. Any patient seen in external consultation with at least one CVRF was included. Data collection was carried out using a pre-established survey form. Studied variables concerned socio-demographic characteristics, biometric measurements and biological. A clinical examination with blood pressure measurement and anthropometric measurements (weight, height, waist circumference) were carried out. Blood pressure was measured by an

electronic blood pressure monitor three times at one minute intervals in subjects who had been resting for at least 5 minutes. Hypertension has been defined by systolic blood pressure greater than or equal to 140 mm Hg and/or diastolic pressure greater than or equal to 90 mm Hg. People under antihypertensive drugs are also considered hypertensive [5]. Abdominal obesity has been defined by a waist circumference greater than 102 cm in men and greater than 88 cm in women [6]. The body mass index (BMI), calculated according to the formula: $BMI = \text{weight in Kg}/\text{height}^2 \text{ in cm}$, defined obesity by a BMI greater than or equal to 30 Kg/m² [7]. Diabetes was considered before a fasting blood sugar level greater or equal to 1.26 g/l [8]. Physical inactivity was defined by the absence of moderate physical exercise of at least 30 minutes daily which is equivalent to half an hour of brisk walking [9].

For ethical reasons, we have received authorization from the ethics committee of the Kamenge University Hospital and the Faculty of Medicine of the University of Burundi. Locally, we obtained authorization from the head of the Mabayi health district. Data entry and analysis was carried out using Microsoft word 2007 and Epi-Info TM 7.2.1.0 software.

Results and Discussion

Among 20,297 patients who visited Mabayi hospital, 903 had at least one CVRF, a prevalence of 4.5 %. Men with 461 cases (51.1 %) were the most numerous. Women accounted 48.9 % of cases. The mean age was 50 ± 16.7 years with extremes ranging from 14 and 101 years. The most represented group was between 45 and 54 years old 21.7 % of cases.

The married patients with 796 cases (88.2 %) were the most numerous, followed in descending order by the unmarried (7.2 %), widowed (4.2 %) and by divorced (0.4 %). The cultivators were the most numerous with 693 cases (76.7 %). Unemployed were the least

represented with 0.7 % of cases. Civil servants (10.7 %), traders (5.9 %), pupils (4.7 %) and students (1.3 %) occupied the intermediate position.

Distribution of patients by age groups

Table 1

Age groups	Number	Percentage, %
5–14	1	0.1
15–24	99	11.0
25–34	139	15.4
35–44	139	15.4
45–54	196	21.7
55–64	187	20.7
65 and more	142	15.7
Total	903	100.0

Distribution of patients by cardiovascular risk factors

Table 2

Risk factor	Number (N = 903)	Percentage, %
High blood pressure	475	52.6
Diabetes	380	42.0
Alcohol abuse	251	27.7
Obesity	96	10.6
Tobacco	94	10.4
Sedentarily	29	3.2
Dyslipidemia	4	0.4

The modifiable CVRF were dominated by high blood pressure with 52.6 % of cases. Among these hypertensive patients, 240 (50.5 %) were female. The average age was 53 ± 15.2 years with extremes of 15 and 101 years. The modal class was that of 45 to 54 years with 28.8 % of cases. The cultivators represented the largest number of hypertensive patients with 389 cases or 81.9 % of cases. Civil servants and traders followed respectively with 45 cases and 26 cases (9.5 % and 5.5 % of cases). The prevalence of diabetes was 42.0 % of all patients with at least one CVRF. The diabetes was associated with hypertension in 66 patients (7.3 %). By sex, 52.6 % were male against 180 women (47.4 %). The most affected age group was the group of 55 to 64 years with 102 cases (26.9 %). Cultivators (74.2 %) were the most numerous, followed by schoolchildren and pupils with 33 patients (8.7 %). The consumption

rate increased with age and the peak was in the 45 to 54 age group. Male patients were more consuming alcohol with 60.6 % against 39.4 % of women.

Obese were 96 (10.6 %) of whom 46 (47.9 %) were farmers and 29 (30.2 %) were traders. Female patients were the most numerous in obese with 52 cases (54.2 %). Ninety-four patients (10.4 %) regularly smoked tobacco. Seventy-two (74.5 %) were male against 24 women (25.5 %). The prevalence of sedentary people was 3.2 %. Sedentary women were more numerous with 19 cases (65.5 %). Dyslipidemia was observed in 4 patients (0.4 %). Women under oral contraceptives were 29.4 %.

The objective of our study was to identify the prevalence of the main CVRF in rural areas and its distribution by sex and age. According to the literature [10], CVRF are multiple and many patients combine several, which put them at high risk of developing CVD. In the WHO report, AFR/RC55/12 [11], one of the reasons for the increase incidence of CVD worldwide is the number of elderly people. The other reason is exposure to behavioral and physiological risk factors which are responsible for 75 % of all cardiovascular diseases. In our study, the prevalence of cardiovascular risk factors was 4.5 % and the average age was 50 ± 16.7 years with extremes ranging from 14 and 101 years.

In our study, the prevalence of all CVRF increased with age. Indeed, we recorded a cases (0.1 %) for the group of 5 to 14 years against 196 (21.7 %) for that of 45 to 54 years. They were 142 (15.7 %) for patients aged 65 and over. In the city of Meknes (Morocco) in 2018, El Ghazi I and al. [12] found 4 (0.3 %) before 14 years of age and 78.6 % in patients aged 50 and over. According to the literature [13], age is by far the most important factor in the onset and worsening of cardiovascular disease, with approximately a threefold increase in risk for each decade of life.

Men are more exposed to risk factors compared to pre-menopausal women who join or exceed them after menopause [13]. In our study, men with 461 cases (51.1 %) were the most numerous against 48.9 % of cases for women. This is explained by the fact that our patients are relatively young with a large proportion of

women who are not yet menopausal. In our study, the modifiable CVRF were dominated by hypertension with 52.6 % of cases. Among them, 240 (50.5 %) were female. The modal class was the 45 to 54 age group with 28.8 % of cases. According to Fourcade L and al. [14], hypertension is the most common risk factor in terms of cardiovascular mortality and morbidity. In sub-Saharan Africa, it currently affects 27 to 28 % of the population aged 20 and over; and its frequency increases with age [14]. The increase in the prevalence of diabetes, one of the main cardiovascular risk factor, is manifestly linked to the epidemic of obesity, poor diet and insufficient exercise [11]. In our study, the prevalence of diabetes was 42.0 % of which 52.6 % were male. Farmers (74.2 %) were the most numerous, followed by schoolchildren and pupils with 8.7 % of cases. El Ghazi I and al. [12] found that the prevalence of diabetes was 23 %. According to the literature [12—15], age, gender, tobacco, high blood pressure, dyslipidemia and diabetes are very important indicators of future CVD in population that does not have disease. Their association increases the risk. In our study, hypertension, the most common of all modifiable risk factor, was associated with diabetes in 66 cases (7.3 %).






Conclusion


The rate of CVRF is high in rural areas in Burundi. Their distribution is of interest to women as well as men of all age. However, their frequency and cumulative increase with age. The most common, in descending order, were high blood pressure, diabetes, alcohol abuse, obesity and smoking at the same time, the dependence on gender and age is not significant. Thus, residents of rural areas of the mountainous region of Burundi have a high frequency of risk factors for cardiovascular diseases, which must be taken into account when organizing medical and preventive measures to prevent cardiovascular diseases.

References

1. World Health Organization. *Noncommunicable diseases*. Key facts. 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. (Accessed January 10, 2021)
2. World Health Organization. *The top 10 causes of death*. WHO Media Centre: The top 10 causes of death. 2017. (Accessed January 10, 2021)
3. Boutayeb A et al. The double burden of communicable and non-communicable diseases in developing countries. *Tropical Medicine and Hygiene*. 2006;100:191–9.
4. Rguibi M and Belahcen R. Prevalence of obesity in Morocco. *Obesity reviews*. 2007;8:11–3.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNC7 report. *JAMA*. 2003;289:2560—72.
6. Chiche F, Giral P et al. Prise en charge des patients dyslipidémiques. *Annales d'endocrinologie*. 2009;70:119—125.
7. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. The challenge of obesity in the WHO European Region and strategies for response. *British medical journal*. 2007;13:34—41.
8. Lucidarme N, Domingues- Muriel E. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;20:1183—97.
9. Bernstein MS, Morabia A, Sloutskis D. Definition and prevalence of sedentary in an urban population. *Am J Public Health*. 1999;89:862—867.
10. Rudaz A, Rima A, Humair JP. Scores de risqué cardiovasculaire: pourquoi, comment et quand les utiliser? *Rev Med Suisse*. 2010;6:1809—1815.
11. OMS/Comité régional de l’Afrique. Les maladies cardiovasculaires dans la région Africaine: Situation actuelle et perspectives. AFR/RC55/12;17 juin 2005.
12. Ghazi El, Berni I, Menouni A, Kestemont MP, Amane M, Jaafari ES. Profil épidémiologique des maladies cardiovasculaires dans la ville de Meknès (Maroc). *Eur Sc journal*. 2018;14 (33):49—55.
13. Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statics from world Health Organization and United Nations. *International Journal of Cardiology*. 2012;168 (2): 934—945.
14. Fourcade L, Paule P, Mafart B. Hypertension artérielle en Afrique subsaharienne: Actualité et perspectives. *Med trop*. 2007;67: 559—567.
15. Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk. WHO. 2007. ISBN978-92-4-154717-8. (Accessed January 10, 2021)

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в сельской местности на примере районной больницы Мабэйи в Бурунди

Э. Ндирахиша  , П. Барасукана, Дж. Ньяндви , С. Маниракиза,
Р. Ньяндви , Э. Барансака 

Университет Бурунди, Медицинский факультет, Бужумбура, Бурунди
 E-mail: kabandaeugene@yahoo.fr

Аннотация. *Актуальность.* Неинфекционные заболевания представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения из-за высокой частоты встречаемости и уровня смертности. Ежегодно в мире неинфекционные заболевания являются причиной смертности 41 миллиона человек, что составляет 71 % от общего количества умерших. Сердечно-сосудистые заболевания, на которые приходится 44 % от всех неинфекционных заболеваний, занимают первую строчку среди основных причин смертности. Своевременное выявление основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и терапия ассоциированных заболеваний являются необходимым условием сохранения здоровья населения. Цель: определить основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, встречающиеся у пациентов, проживающих в сельской местности горного района и посещающих районную больницу Мабэйи в Бурунди. *Пациенты и методы.* Открытое ретроспективное исследование проведено в районной больнице Мабэйи в Бурунди с января 2014 года по декабрь 2017 года. В исследование были включены пациенты, в результате медицинского обследования которых обнаружен по крайней мере один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование было одобрено этическим комитетом университетской больницы Каменге и медицинского факультета университета Бурунди. Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Word 2007 и Epi-Info ТМ 7.2.1.0. *Результаты и обсуждение.* Среди 20 297 обследованных пациентов средний возраст составлял $50 \pm 16,7$ года, крайние значения — 14 и 101 год. Пациенты мужского пола составляли 51,1 %. По крайней мере, один фактор риска имели 903 пациента (4,5 %). Основными факторами риска были высокое артериальное давление (52,6 %), диабет (42,0 %) и злоупотребление алкоголем (27,4 %). *Выводы.* У жителей сельской местности горного района Бурунди обнаружена высокая частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, что необходимо учитывать при организации лечебных и профилактических мероприятий по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, распространенность, фактор риска, сельские районы, Бурунди

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовке рукописи.

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила 04.02.2021. Принята 11.03.2021.

Для цитирования: Ndirahisha E., Barasukana P., Nyandwi J., Manirakiza S., Nyandwi R., Baransaka E. Cardiovascular risk factors in rural areas: case of the Mabayi health district hospital in Burundi // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 3. С. 229—234. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-229-234

Corresponding author: Eugene Ndirahisha, MD, Teacher researcher of Cardiovascular disease, University of Burundi, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, 1550, Bujumbura, Burundi. E-mail: kabandaeugene@yahoo.fr

Ndirahisha E. ORCID 000-0003-3243-1967

Nyandwi J. ORCID 0000-0002-3715-7891

Nyandwi R. ORCID 0000-0003-4371-425X

Baransaka E. ORCID 0000-0002-7796-6626

Ответственный за переписку: Эджин Ндирахиша, доктор медицины, преподаватель-исследователь сердечно-сосудистых заболеваний Университета Бурунди. Бурунди, 1550, г. Бужумбура, Университет Бурунди, Медицинский факультет.

E-mail: kabandaeugene@yahoo.fr

Ндирахиша Э. ORCID 000-0003-3243-1967

Ньяндви Дж. ORCID 0000-0002-3715-7891

Ньяндви Р. ORCID 0000-0003-4371-425X


Барансака Э. ORCID 0000-0002-7796-6626

ДЕРМАТОЛОГИЯ DERMATOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-235-242

**КРАТКИЙ ОБЗОР
SHORT REVIEW**

Роль трансформирующего фактор роста бета-1 и фактора роста эндотелия сосудов в формировании кожных рубцов

В.Г. Никонорова¹  , В.В. Криштоп¹ , Т.А. Румянцева² ,¹Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация²Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Российская Федерация
 bgnikon@gmail.com

Аннотация. *Актуальность.* Рубцы представляют собой мультитканевые структуры, значительно снижающие качество жизни молодого, работоспособного населения. Наиболее социально значимые их варианты представлены гипертрофическими и келлоидными послеоперационными рубцами и рубцами после ожогов, атрофическими рубцами после вульгарных угрей и стриями. Значительную роль в их формировании и прогрессировании играют ростовые факторы, которые так же используются для их лечения. Цель работы: обобщить данные об участии ростовых факторов (трансформирующий фактор роста бета-1 и фактор роста эндотелия сосудов) в формировании рубца по гипертрофическому или атрофическому типу. *Материалы и методы.* Произведено исследование литературных источников наукометрических научных баз. *Результаты и обсуждение.* В исследовании показано, что большое значение при формировании рубца имеет длительность предшествующих ему фаз рубцевания, их пролонгация приводит к хронизации воспаления и присоединению аутоиммунного компонента, росту количества миофибробластов за счет торможения апоптоза и увеличению синтеза межклеточного вещества и незрелых форм коллагена, а также истончению эпидермиса над рубцом. Ростовые факторы, такие как фактор роста бета-1 и фактора роста эндотелия сосудов способны сдвигать баланс этих двух основных путей или в сторону пролиферативных процессов, способствуя увеличению числа сосудов гемомикроциркуляторного русла, количества тучных клеток и общей клеточности, а также в ряде случаев синтезу келлоида – то есть формированию гипертрофического или келлоидного рубца. Наоборот, превалирование воспалительных процессов приводит к снижению клеточности, уменьшению сосудов и межклеточного вещества, а также повреждению эластиновых и коллагеновых волокон, формируя фенотип атрофического рубца или стрии. *Выводы.* Ключевую роль в формировании рубца играют факторы роста, способствуя увеличению числа сосудов гемомикроциркуляторного русла,

© Никонорова В.Г., Криштоп В.В., Румянцева Т.А., 2021

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

количества тучных клеток и общей клеточности, а также в ряде случаев синтезу келлоида – то есть формированию гипертрофического или келлоидного рубца.

Ключевые слова: кожа, рубцы, фактор роста бета-1, фактора роста эндотелия сосудов

Вклад авторов. Никонова В.Г., Криштоп В.В., Румянцева Т.А. – концепция и дизайн исследования; Никонова В.Г., Криштоп В.В. – сбор и обработка материалов; Никонова В.Г., Криштоп В.В. – анализ полученных данных, написание текста.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.05.2021. Принята 11.06.2021.


Для цитирования: Никонова В.Г., Криштоп В.В., Румянцева Т.А. Роль трансформирующего фактор роста бета-1 и фактора роста эндотелия сосудов в формировании кожных рубцов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 3. С. 235—242. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-235-242

Transforming growth factor beta-1 and vascular endothelial growth factor in the recovery and formation of skin scars

Varvara G. Nikonorova¹  , Vladimir V. Chrishtop¹ , Tatyana A. Rumyantseva² ,

¹Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

 bgnikon@gmail.com

Annotation. Relevance. Scars are multi-tissue structures that significantly reduce the quality of life of the young, able-bodied population. The most socially significant variants are represented by hypertrophic and keloid postoperative scars and scars after burns, atrophic scars after acne vulgaris and striae. Growth factors, which are also used for their treatment, play a significant role in their formation and progression. The aim of this work is to summarize data on the participation of growth factors (transforming growth factor beta-1 and vascular endothelial growth factor) in the formation of a hypertrophic or atrophic scar. **Materials and Methods.** The study of literary sources of scientometric scientific bases was carried out. **Results and Discussion.** The study showed that the duration of the scarring phases preceding it is of great importance in scar formation, their prolongation leads to chronic inflammation and the attachment of an autoimmune component, an increase in the number of myofibroblasts due to inhibition of apoptosis and an increase in the synthesis of intercellular substance and immature forms of collagen, as well as thinning of the epidermis over scar. Growth factors such as growth factor beta-1 and vascular endothelial growth factor are capable of shifting the balance of these two main pathways or towards proliferative processes, contributing to an increase in the number of blood vessels in the hemomicrocirculatory bed, the number of mast cells and total cellularity, as well as, in some cases, the synthesis of keloid - that is, the formation of a hypertrophic or keloid scar. On the contrary, the prevalence of inflammatory processes leads to a decrease in cellularity, a decrease in blood vessels and intercellular substance, as well as damage to elastin and collagen fibers, forming the phenotype of an atrophic scar or striae. **Conclusion.** Growth factors play a key role in scar formation, contributing to an increase in the number of blood vessels in the hemomicrocirculatory bed, the number of mast cells and total cellularity, as well as, in some cases, the synthesis of keloid - that is, the formation of a hypertrophic or keloid scar.

Keywords: skin, scars, growth factor beta-1, vascular endothelial growth factor

Author contributions. Nikonorova V.G., Chrishtop V.V., Rumyantseva T.A. – research concept and design; Nikonorova V.G., Chrishtop V.V. – collection and processing of materials; Nikonorova V.G., Chrishtop V.V. – analysis of the received data, writing the text.

Conflicts of interest statement. The authors declare that the research was conducted in the absence of any conflict of interest. Received 15.05.2021. Accepted 11.06.2021.

For citation: Nikonorova VG, Chrishtop VV, Rumyantseva TA. Transforming growth factor beta-1 and vascular endothelial growth factor in the recovery and formation of skin scars. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):235—242. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-235-242

Многие современные исследования рассматривают формирование рубца как процесс восстановления целостности кожных покровов в течение раневого процесса. Рубец представляет собой постоянную мультитканевую структуру, качество интеграции клеточных компонентов, внутри которой оказывает существенное влияние на качество жизни пациента. Выделяют два основных типа нарушения формирования рубца гипертрофический и атрофический и рубец, разновидностью которого является акне [1] — одно из самых распространенных кожных заболеваний, поражающее почти 90 % подростков во всем мире [2]. Рубцы от угревой сыпи могут вызвать как серьезные косметические проблемы, так и развитие психосоциальных дисфункций, вызывая значительные негативные последствия для качества жизни пациентов [3]. Стрии или растяжки при беременности рассматриваются в современной литературе так же как атрофические рубцы [4]. Учитывая возникновение послеоперационных рубцов, общий масштаб проблемы нарушений рубцевания становится колоссальным. Многочисленные исследования демонстрируют эффективность ростовых факторов в качестве компонентов противорубцовой терапии как при гипертрофических рубцах и келлоидах, так и при атрофических рубцах разного генеза. Однако эти исследования часто носят эмпирический характер.

Целью работы явилось обобщение данных об участии ростовых факторов (трансформирующий фактор роста бета-1 и фактор роста эндотелия сосудов) в формировании рубца по гипертрофическому или атрофическому типу.

Гипертрофический рубец представляет собой участок соединительной ткани, выступающий над уровнем окружающей кожи, покрытый слоем эпидермиса. Образование рубцов — это результат чрезмерного синтеза коллагена при недостаточном лизисе коллагена во время фазы ремоделирования [5]. Основной клеткой, ответственной за формирование гипертрофических рубцов, является миофибробласт, последний формируется в конце воспалительной фазы и в начале пролиферативной фазы заживления раны [6] в результате активации фибробластов дермы и гиподермы вокруг раны [7]; другими источниками происхождения могут быть перициты и гладкомышечные клетки сосудов [8] и тканеспецифические стволовые клетки [9]. Направление миграции миофибробластов формируется фибриллами фибронектина ложа раны, а не волокнами коллагена [10]. Вектор миграции инициируется градиентом концентрации факторов роста, которые так же синтезируются миофибробластами. Пролиферирующие миофибробласты активно синтезируют макромолекулы коллагена, приводя к накоплению в рубце межклеточного вещества и значительно увеличивая отношение коллагена III типа к коллагену I типа [11]. Также миофибробласты инфильтрируют и разрушают фибриновый сгусток, продуцируя матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП). Эти механизмы приводят к дисбалансу между двумя фундаментальными механизмами формирования рубца: образованием и деградацией межклеточного матрикса [12].

Атрофические рубцы представляют собой кожные углубления, которые развиваются

в результате разрушения коллагена, вызванного длительным воспалением [13]. Такой тип рубца характерен для воспалительных заболеваний, таких как, обыкновенные угри, ветряная оспа и волчанка, но также может быть результатом хирургического вмешательства или травмы. Атрофические рубцы чаще всего возникают у пациентов с вульгарными угрями, которыми страдают до 80 % людей, из которых большинство — это молодые люди, в возрасте от 11 до 30 лет [14], и характеризуются уменьшением отложения коллагена из-за дисбаланса между синтезом компонентов рубцового матрикса и их расщеплением протеазами [1]. Атрофия рубца встречается в три раза чаще, чем формирование гипертрофического или келоидного рубца [1].

Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1) является одним из самых наиболее важных ростовых факторов в формировании рубца, поскольку он способен как усиливать, так и тормозить развитие воспаления [15, 16]. Ряд исследований демонстрирует, что рост его активности может приводить к развитию хронического воспаления, приводя к формированию как гипертрофического [17], так и атрофического рубца [18]. Это достигается благодаря тому, что TGF- β 1 с IL-6 усиливает Th17-клеточно-зависимое воспаление, способствует выживанию CD8+ Т-клеток памяти [19, 20]. На молекулярном уровне TGF- β 1 регулирует передачу сигналов ядерному фактору «каппа-би» напрямую через Smad-независимый путь с участием TAK1 или косвенно через Smad — зависимый путь [21]. Вместе с тем существуют доказательства противоположного того, что TGF- β 1 запускает противовоспалительный сигнал через Smad6 или Smad7, нарушая сигнализацию ядерного фактора «каппа-би» [22, 23]. В связи с этим сложился консенсус, что провоспалительный или противовоспалительный эффект TGF- β 1 определяют контекстные, средовые и тканеспецифические условия [24].

В гипертрофических рубцах TGF- β 1 способствует синтезу коллагена фибробластах путем активации опосредованной β -катенином транскрипции через пути Smad3 и p38 [25]. В келоидных рубцах повышенная продукция TGF- β 1 приводит к удлинению

пролиферативной фазы заживления и значительно увеличивает синтез коллагена фибробластами [26]. При этом было продемонстрировано, что многие природные соединения, обладающие антигипертрофическими рубцовыми свойствами, прерывают передачу сигналов TGF- β 1, что приводит к снижению продукции коллагена I и III типа такие, как ботулинический токсин типа А [27], тетрандрин [28] и другие [29—32]. Исследование *in vivo* с использованием ксенотрансплантатов гипертрофических рубцов человека, показало, что местное применение ингибитора TGF- β 1 способствует созреванию и снижает гипертрофические изменения в уже сформированных рубцах [33].

Атрофические рубцы так же характеризуются резким повышением уровня трансформирующего фактора роста (TGF) - β 1, преимущественно инициирующего Th17-клеточно-зависимое воспаление, опосредованное механизмами врожденного иммунитета [19], что было продемонстрировано на примере атрофических рубцов от угревой сыпи. Высокие концентрации TGF- β 1 в большей степени способствуют синтезу коллагена 1 типа, чем коллагена 3 типа [34]. В связи с этим количество коллагена 1 типа по отношению к коллагену 3 типа возрастает как в атрофических [35], так и в гипертрофических рубцах [36]. Вместе с тем гормональные факторы при растяжках [37], хронические воспалительные реакции, приводящие к длительному подъему уровня цитокинов — при акне [38] приводят к росту и хронизации воспаления, инициированного инфильтрацией клеток Th17 и Th1 с повышенной продукцией IL-17 и как следствие избыточного разрушения межклеточного матрикса [19].

Кроме того, TGF- β 1 может значительно тормозить пролиферацию кератиноцитов атрофического рубца за счет нарушения транскрипции c-Myc или индукции транскрипции p21 [39]. Поскольку кератиноциты способны активно регулировать активность иммунных клеток кожи (дендритных клеток, клеток Лангерганса, Т-лимфоцитов), экспрессируя цитокины, то в случае избыточной стимуляции TGF- β 1 способна замкнуть порочный круг непрекращающейся воспалительной реакции [40, 41].

Фактор роста сосудов VEGF-A, также сокращенно VEGF, представляет собой гетеродимерный гепарин-связывающий белок, способный связываться с рецепторами тирозинкиназы (прежде всего VEGF-R2), расположенными на внешней поверхности клеточной стенки [42]. В ряде исследований было продемонстрировано, что гипертрофические рубцы экспрессируют высокие уровни VEGF [43, 44]. Более того, показана корреляция концентрации VEGF с прогрессированием гипертрофических рубцов: экспрессия VEGF увеличивается в молодых рубцах, достигает пиковых значений в пролиферативных рубцах и снижается в регрессивных рубцах [45]. Кроме того, тучные клетки в гипертрофических и рубцах демонстрируют умеренную экспрессию VEGF [46].

VEGF способствует гипертрофии рубцовой ткани посредством множества ангиогенных и неангиогенных механизмов. Неангиогенные эффекты связаны с индукцией экспрессии интегринов $\alpha 1$ и $\alpha 2$, что способствует образованию лимфатических сосудов путем миграции эндотелиальных клеток вдоль фибрилл коллагена I типа [47]. VEGF также стимулирует миграцию кератиноцитов и фибробластов человека, таким образом демонстрируя неангиогенный эффект [48]. Более того, VEGF может напрямую влиять на несколько типов неэндотелиальных клеток, играющих критическую роль в гипертрофии рубцовой ткани, включая кератиноциты [49, 50] и макрофаги [51, 52]. Все больше данных указывает на то, что повышенный ангиогенез и ангиогинез, стимулированный VEGF, приводит к патологическому рубцеванию. Дополнительное введение VEGF преобразует характерный для плода безрубцовый фенотип заживления ран, в фенотип, образующий рубцы. В то же время нейтрализация VEGF в ранах взрослых особей уменьшает васкуляризацию и образование рубцов [53]. Улучшение гипертрофических рубцов при лечении интерфероном $\alpha 2b$ также со снижением VEGF и, как следствие, снижением ангиогенеза у пациентов [54].

Учитывая, что восстановление ангиогенеза в восстановлении целостности кожных покровов рассматривается исследователями в качестве од-

ного из приоритетов, то VEGF и средства, стимулирующие его выработку, иногда используются в качестве ранозаживляющих средств [55]. Вместе с тем, кроме формирования гипертрофических и келлоидных рубцов, VEGF оказывает сильное влияние на проницаемость сосудов, а высокие уровни VEGF часто приводит к формированию, незрелых и плохо перфузируемых сосудов [56]. Эффективной представляется обратная стратегия — разработка ингибиторов VEGF, которые могут выборочно обрезать нефункциональные сосуды без отрицательного воздействия на стабильные сосуды, обеспечивающие доставку кислорода. Это возможно благодаря тому, что незрелые и неперфузированные сосуды, которые составляют значительную часть гемомикроциркуляторного русла раны [57], более чувствительны к агентам против VEGF [58].

Вместе с тем VEGF представляется перспективным фактором для лечения атрофических рубцов. Так, в нашем исследовании было продемонстрировано значительный потенцирующий эффект мезопористой структуры алюминия на противострийный эффект VEGF. Их сочетанное применение привело к восстановлению толщины эпидермиса и волосяного покрова в модели атрофического рубца у крысы, что, вероятно, было обусловлено паракринными влияниями эпидермиса на клетки поврежденной дермы [59].

Выводы

Таким образом, большое значение при формировании рубца имеет длительность предшествующих ему фаз рубцевания, их пролонгация приводит к хронизации воспаления и возникновению аутоиммунного компонента, росту количества миофибробластов за счет торможения апоптоза и увеличению синтеза межклеточного вещества и незрелых форм коллагена, а также истончению эпидермиса над рубцом. Ростовые факторы, такие как фактор роста бета-1 и фактора роста эндотелия сосудов, способны сдвигать баланс этих двух основных путей или в сторону пролиферативных процессов, способствуя увеличению числа сосудов гемомикроциркуляторного русла,

количества тучных клеток и общей клеточности, а также в ряде случаев синтезу келлоида — то есть формированию гипертрофического или келлоидного рубца. Наоборот, превалирование воспалительных процессов приводит к снижению клеточности, уменьшению сосудов и межклеточного вещества, а также повреждению эластиновых и коллагеновых волокон, формируя фенотип атрофического рубца или стрии.

Библиографический список / References

- Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010;893080. doi: 10.1155/2010/893080
- Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Min S, Kim YI, Park JY et al. Activity-guided purification identifies lupeol, a pentacyclic triterpene, as a therapeutic agent multiple pathogenic factors of acne. *J Invest Dermatol.* 2015;135:1491—500. doi: 10.1038/jid.2015.29
- Hayashi N, Miyachi Y, Kawashima M. Prevalence of scars and 'mini-scars', and their impact on quality of life in Japanese patients with acne. *J Dermatol.* 2015;42:690—6. doi: 10.1111/1346-8138.12885
- Disphanurat W, Kaewkes A, Suthiwartnarueput W. Comparison between topical recombinant human epidermal growth factor and Aloe vera gel in combination with ablative fractional carbon dioxide laser as treatment for striae alba: A randomized double-blind trial. *Lasers Surg Med.* 2020;52(2):166—175. doi: 10.1002/lsm.23052
- Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids — a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg.* 2009;35(2):171—81. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x
- Chun Q, ZhiYong W, Fei S, XiQiao W. Dynamic biological changes in fibroblasts during hypertrophic scar formation and regression. *International Wound Journal.* 2016;2(13):257—262. doi: 10.1111/iwj.12283
- Sarrazay V, Billet F, Micallef L, Coulomb B, Desmoulière A. Mechanisms of pathological scarring: Role of myofibroblasts and current developments. *Wound Repair and Regeneration.* 2011;1(19):10—15. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00708.x
- Gökçinar-Yagci B, Uçkan-Çetinkaya D, Çelebi-Saltik B. Pericytes: Properties, functions and applications in tissue engineering. *Stem Cell Reviews and Reports.* 2015;4(11):549—559. doi: 10.1007/s12015-015-9590-z
- Ding J, Ma Z, Shankowsky HA, Medina A, Tredget EE. Deep dermal fibroblast profibrotic characteristics are enhanced by bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Wound Repair and Regeneration.* 2013;3(21):448—455. doi: 10.1111/wrr.12046
- Kirfel G, Rigort A, Borm B, Schulte C, Herzog V. Structural and compositional analysis of the keratinocyte migration track. *Cell Motility and the Cytoskeleton.* 2003;1(55):1—13. doi: 10.1002/cm.10106
- Oliveira GV, Hawkins HK, Chinkes D, Burke A, Tavares AL et al. Hypertrophic versus non hypertrophic scars compared by immunohistochemistry and laser confocal microscopy: type I and III collagens. *Int Wound J.* 2009;6(6):445—52. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00638.x
- Ulrich D, Ulrich F, Unglaub F, Piatkowski A, Pallua N. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with different types of scars and keloids. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(6): 1015—1021. doi: 10.1016/j.bjps.2009.04.021
- Tanzi EL, Alster TS. Laser treatment of scars. *Skin Therapy Lett.* 2004;9(1):4—7.
- Xiao A, Etefagh L. Laser Revision of Scars. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2021.
- Gonzalo-Gil E, Galindo-Izquierdo M. Role of transforming growth factor-beta (TGF-b) in the physiopathology of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2014;10(3):174—9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.01.009
- Okamura T, Morita K, Iwasaki Y, Inoue M, Komai T et al. Role of TGF-b3 in the regulation of immune responses. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(92):63—9.
- Lian N, Li T. Growth factor pathways in hypertrophic scars: Molecular pathogenesis and therapeutic implications. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2016;(84):42—50. doi: 10.1016/j.biopha.2016.09.010
- Moon J, Yoo JY, Yan JH, Kwon HH, Min S, Suh DH. Atrophic acne scar: A process from altered metabolism of elastic fibers and collagen fibers based on TGF-β1 signaling. *British Journal of Dermatology.* 2019;181(6):1226—1237. doi: 10.1111/bjd.17851
- Filippi CM, Juedes AE, Oldham JE, Ling E, Togher L, Peng Y et al. Transforming growth factor-b suppresses the activation of CD8+ T-cells when naive but promotes their survival and function once antigen experienced: a two-faced impact on autoimmunity. *Diabetes.* 2008;57(10):2684—92. doi: 10.2337/db08-0609
- Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485—517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710
- Freudlsperger C, Bian Y, Contag Wise S, Burnett J, Coupar J, Yang X et al. TGF-b and NF-κB signal pathway cross-talk is mediated through TAK1 and SMAD7 in a subset of head and neck cancers. *Oncogene.* 2013;32(12):1549—59. doi: 10.1038/onc.2012.171
- Choi KC, Lee YS, Lim S, Choi HK, Lee CH, Lee EK et al. Smad6 negatively regulates interleukin 1-receptor-Toll-like receptor signalling through direct interaction with the adaptor Pellino-1. *Nat Immunol.* 2006;7(10):1057—65. doi: 10.1038/ni1383
- Hong S, Lim S, Li AG, Lee C, Lee YS, Lee EK et al. Smad7 binds to the adaptors TAB2 and TAB3 to block recruitment of the kinase TAK1 to the adaptor TRAF2. *Nat Immunol.* 2007;8(5):504—13. doi: 10.1038/ni1451
- Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M, Flavell RA. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-b, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(4):447—53. doi: 10.1016/j.coph.2009.04.008
- Sato M. Upregulation of the Wnt/β-catenin pathway induced by transforming growth factor-β in hypertrophic scars and keloids. *Acta Dermato-Venereologica.* 2006;86(4):300—307. doi: 10.2340/00015555-0101

26. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralising antibody to TGF- β 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents. *J Cell Sci*. 1994;107(5):1137—57.
27. Xiao Z, Zhang F, Lin W, Zhang M, Liu Y. Effect of Botulinum Toxin Type A on Transforming Growth Factor b1 in Fibroblasts Derived from Hypertrophic Scar: A Preliminary Report. *Aesthetic Plast Surg*. 2010;34(4):424—427. doi: 10.1007/s00266-009-9423-z
28. Zunwen L, Shizhen Z, Dewu L, Yungui M, Pu N. Effect of tetrandrine on the TGF- β -induced smad signal transduction pathway in human hypertrophic scar fibroblasts in vitro. *Burns*. 38(3):404—13. doi: 10.1016/j.burns.2011.08.013
29. Zhang YF, Zhou SZ, Cheng XY, Yi B, Shan SZ, Wang J et al. Baicalein attenuates hypertrophic scar formation via inhibition of the transforming growth factor- β /Smad2/3 signalling pathway. *British Journal of Dermatology*. 2016;1(174):120—130. doi: 10.1111/bjd.14108
30. Bai X, He T, Liu J, Wang Y, Fan L, Tao K et al. Loureirin B inhibits fibroblast proliferation and extracellular matrix deposition in hypertrophic scar via TGF- β /Smad pathway. *Experimental Dermatology*. 2015;24(5):355—360. doi: 10.1111/exd.12665
31. He T, Bai X, Yang L, Fan L, Li Y, Su L, et al. Loureirin B inhibits hypertrophic scar formation via inhibition of the TGF- β 1-ERK/JNK pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(2):666—76. doi: 10.1159/000430385
32. Li N, Kong M, Ma T, Gao W, Ma S. Uighur medicine abnormal savda munzip (ASMq) suppresses expression of collagen and TGF- β 1 with concomitant induce Smad7 in human hypertrophic scar fibroblasts. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):8551—60.
33. Qiu SS, Dotor J, Hontanilla B. Effect of P144®(Anti-TGF- β) in an «in Vivo» Human Hypertrophic Scar Model in Nude Mice. *PLoS ONE*. 2015;10(12): e0144489. doi: 10.1371/journal.pone.0144489
34. Creely JJ, DiMari SJ, Howe AM, Haralson MA. Effects of transforming growth factor-b on collagen synthesis by normal rat kidney epithelial cells. *Am J Pathol*. 1992;140(1):45—55.
35. La Padula S, Hersant B, Pizza C, Chesné C, Jamin A, Ben Mosbah I et al. Striae Distensae: In Vitro Study and Assessment of Combined Treatment With Sodium Ascorbate and Platelet-Rich Plasma on Fibroblasts. *Aesthetic Plast Surg*. 2021. doi: 10.1007/s00266-020-02100-7
36. Podobed OV, Prozorovskii NN, Kozlov EA, Tsvetkova TA, Vozdvizhenskii SI, Del'vig AA. Comparative study of collagen in hypertrophic and keloid cicatrix. *Vopr Med Khim*. 1996;42(3):240—5. (in Russ.)
37. Wollina U, Goldman A. Management of stretch marks (with a focus on striae rubrae). *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10(3):124—129. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_118_17
38. Dreno B, Gollnick HP, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):3—11. doi: 10.1111/jdv.13190
39. Pardali K, Kowanzet M, Heldin CH, Moustakas A. Smad pathway-specific transcriptional regulation of the cell cycle inhibitor p21(WAF1/Cip1). *J Cell Physiol*. 2005;204(1):260—72. doi: 10.1002/jcp.20304
40. Albanesi C, Scarponi C, Giustizieri ML, Girolomoni G. Keratinocytes in inflammatory skin diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(3):329—34. doi: 10.2174/1568010054022033
41. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte–fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol*. 2007;127(5):998—1008. doi: 10.1038/sj.jid.5700786
42. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Advances in Wound Care*. 2014;3(10):647—661. doi: 10.1089/wound.2013.0517
43. Hakvoort T, Altun V, van Zuijlen PP, de Boer WI, van Schadewij WA, van der Kwast TH. Transforming growth factor- β (1), - β (2), - β (3), basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor expression in keratinocytes of burn scars. *Eur Cytokine Netw*. 2000;11(2):233—239.
44. Zhu KQ, Engrav LH, Armendariz R, Muangman P, Klein MB, Carrougner GJ et al. Changes in VEGF and nitric oxide after deep dermal injury in the female, red Duroc pig — Further similarities between female, Duroc scar and human hypertrophic scar. *Burns*. 2005;31(1):5—10. doi: 10.1016/j.burns.2004.08.010
45. Chun Q, ZhiYong W, Fei S, XiQiao W. Dynamic biological changes in fibroblasts during hypertrophic scar formation and regression. *International Wound Journal*. 2016;13(2):257—62. doi: 10.1111/iwj.12283
46. Gaber MA, Seliet IA, Ehsan NA, Megahed MA. Mast cells and angiogenesis in wound healing. *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. 2014;36(1):32—40.
47. Hong YK, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Hirakawa S, Kunstfeld R, Brown LF et al. VEGF-A promotes tissue repair-associated lymphatic vessel formation via VEGFR-2 and the alpha1beta1 and alpha2beta1 integrins. *FASEB Journal*. 2004;18(10):1111—3. doi: 10.1096/fj.03—1179fje
48. Brem H, Kodra A, Golinko MS, Entero H, Stojadinovic O, Wang VM et al. Mechanism of sustained release of vascular endothelial growth factor in accelerating experimental diabetic healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(9):2275—87. doi: 10.1038/jid.2009.26.
49. Man XY, Yang XH, Cai SQ, Yao YG, Zheng M. Immunolocalization and expression of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs) and neuropilins (NRPs) on keratinocytes in human epidermis. *Mol Med*. 2006;12(7–8):127—36. doi: 10.2119/2006-00024.Man
50. Zhu JW, Wu XJ, Luo D, Lu ZF, Cai SQ, Zheng M. Activation of VEGFR-2 signaling in response to moderate dose of ultraviolet B promotes survival of normal human keratinocytes. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2012;44(1):246—56. doi: 10.1016/j.biocel.2011.10.022
51. Khanna S, Biswas S, Shang Y, Collard E, Azad A, Kauh C et al. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One*. 2010;5(3): e9539. doi: 10.1371/journal.pone.0009539
52. Mirza R, Koh TJ. Dysregulation of monocyte/macrophage phenotype in wounds of diabetic mice. *Cytokine*. 2011;56(2):256—64. doi: 10.1016/j.cyto.2011.06.016
53. Wilgus TA, Ferreira AM, Oberyszyn TM, Bergdall VK, Dipietro LA. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor. *Lab Invest*. 2008;88(6):579—90. doi: 10.1038/labinvest.2008.36

54. Wang Z, Shi C. Cellular senescence is a promising target for chronic wounds: a comprehensive review. *Burns & Trauma*. 2020;(8):8:tkaa021. doi: 10.1093/burnst/tkaa021
55. Konstantinova MV, Vasiliev AG, Verlov NA, Artyomenko MR. Boosting Angiogenesis in Skin Mechanical Trauma Area by means of Neoskin Skin-Substitute Preparation. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2016;7(2):85—91. doi: 10.17816/PED7285—91. (in Russ.)
56. Zacchigna S, Tasciotti E, Kusmic C, Arsic N, Sorace O, Marini C et al. In vivo imaging shows abnormal function of vascular endothelial growth factor-induced vasculature. *Hum. Gene Ther*. 2007;18(6):515—24. doi: 10.1089/hum.2006.162
57. Bluff JE, O’Ceallaigh S, O’Kane S, Ferguson MW, Ireland G. The microcirculation in acute murine cutaneous incisional wounds shows a spatial and temporal variation in the functionality of vessels. *Wound Repair and Regeneration*. 2006;14(4):434—42. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00142.x
58. Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, Pode D, Keshet E. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;103(2):159—65. doi: 10.1172/JCI5028
59. Iglin VA, Sokolovskaya OA, Morozova SM, Kuchur OA, Nikonorova VG, Sharsheeva A et al. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomaterials Science and Engineering*. 2020;6(8):4397—4400. doi: 10.1021/acsbmaterials.0c00721

Ответственный за переписку: Никонова Варвара Геннадьевна — младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики (Университет ИТМО). Российская Федерация, 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, 9. E-mail: bgnikon@gmail.com

Никонова В.Г. SPIN-код 2161-4838; ORCID 0000-0001-9453-4262

Криштоп В.В. SPIN-код 3734-5479; ORCID 0000-0002-9267-5800

Румянцева Т.А. SPIN-код 7086-0780; ORCID 0000-0002-8035-4065

Corresponding author: Nikonorova Varvara Gennadievna — junior researcher, ITMO University. 197101, Lomonosova, 9, Saint Petersburg, Russian Federation. E-mail: bgnikon@gmail.com

Nikonorova V.G. ORCID 0000-0001-9453-4262

Chrishtop V.V. ORCID 0000-0002-9267-5800


Rumyantseva T.A. ORCID 0000-0002-8035-4065



DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-243-247

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
CASE REPORT

Анетодермия Ядассона: клиническое наблюдение

О.А. Меснянкина¹  , С.К. Рябов¹ ¹Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Российская Федерация²ООО Консилиум, г. Астрахань, Российская Федерация olga_mesnyankina@mail.ru

Аннотация. В статье представлено клиническое наблюдение редкого дерматоза — анетодермии Ядассона. Описанный случай демонстрирует важную роль проведения дифференциально-диагностического поиска у пациентов с атрофическими изменениями кожи, обращая внимание на возможность наличия редких дерматозов. Сложности диагностики таких заболеваний во многом обусловлены не только невысокой частотой встречаемости в практике дерматолога, но и несвоевременной обращаемостью пациентов ввиду отсутствия субъективных ощущений, особенно при расположении высыпаний в местах, недоступных для самостоятельного осмотра. В то же время несмотря на то, что точные патофизиологические механизмы развития анетодермии остаются неизвестными, ряд исследований свидетельствует о наличии возможности возникновения у таких пациентов аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, антифосфолипидного синдрома и повышенного риска тромбоэмболических осложнений. Данный факт убедительно доказывает, что своевременная диагностика анетодермии не только позволяет сформировать правильный подход к ведению таких пациентов, но и обеспечить настороженность в отношении развития аутоиммунной патологии соединительной ткани.

Ключевые слова: анетодермия Ядассона, атрофия кожи, аутоиммунная патология, соединительная ткань, антифосфолипидный синдром, тромбоэмболические осложнения, клинический случай

Вклад авторов. Меснянкина О.А. – концепция и дизайн исследования, обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Рябов С.К. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.02.2021. Принята 12.04.2021.



Для цитирования: Меснянкина О.А., Рябов С.К. Анетодермия Ядассона: клиническое наблюдение // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 3. С. 243–247. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-243-247

© Меснянкина О.А., Рябов С.К., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Jadassohn anetoderma: clinical observation

O.A. Mesnyankina¹✉, S.K. Ryabov¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

²L.L.C. Consilium, Astrakhan, Russian Federation

✉ olga_mesnyankina@mail.ru

Abstract. The article presents a clinical observation of a rare dermatosis – Jadassohn anetoderma. The described case demonstrates the important role of differential diagnostic in patients with atrophic skin changes, paying attention to the possibility of rare dermatoses. Difficulties in diagnosing such diseases are largely due not only to the low frequency of occurrence in the practice of a dermatologist, but also to the sometimes-untimely treatment of patients due to the lack of subjective sensations, especially when the rashes are located in places inaccessible for self-examination. At the same time, despite the fact that the exact pathophysiological mechanisms of the development of anetoderma remain unknown, a number of studies indicate the possibility of autoimmune diseases of the connective tissue, antiphospholipid syndrome and an increased risk of thromboembolic complications in such patients. This fact convincingly proves that the timely diagnosis of anetoderma not only makes it possible to form the correct approach to the management of such patients, but also to provide vigilance regarding the development of autoimmune pathology of the connective tissue.

Keywords: Jadassohn anetoderma, skin atrophy, autoimmune pathology, connective tissue, antiphospholipid syndrome, thromboembolic complications, clinical case

Author contributions. Mesnyankina O. A. – research concept and design, processing of material, analysis of the obtained data, writing of the text; Ryabov S. K. – research concept and design, collection of material, processing of material.

Conflicts of interest statement. The authors declare that they have no interest in the conflict.

Received 26.02.2021. Accepted 12.04.2021.

For citation: Mesnyankina OA, Ryabov SK. Jadassohn anetoderma: clinical observation. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):243—247. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-243-247

Анетодермия относится к редко встречающимся дерматозам, представляющим собой особый вариант атрофии кожи. В зависимости от механизмов формирования атрофических изменений кожи различают первичный и вторичный варианты анетодермии. Несмотря на то, что этиология и патогенетические механизмы первичной анетодермии остаются по-прежнему до конца неизученными, обсуждается роль эндокринных и иммунологических нарушений, хронических инфекций в развитии данного дерматоза, а также возможность генетической детерминированности процесса [1]. По мнению исследователей,

уменьшение количества эластических волокон в очагах поражения, наблюдаемое при данном заболевании, может быть связано с нарушением синтеза эластина и фибриллина, высвобождением и активацией эластаз и фагоцитозом эластических волокон [2]. Развитие атрофии кожи в исходе ранее имеющихся дерматозов преимущественно воспалительной этиологии (юношеских угрей, саркоидоза, герпетической инфекции, контагиозного моллюска и других) лежит в основе вторичной анетодермии [3—5].

Заболевание наиболее характерно для женщин молодого возраста, однако в литературе есть упоминания и о случаях заболевания в более раннем возрасте, в том числе и у детей [6—8].

Существует несколько клинических вариантов анетодермии: классический тип Ядассона, при котором появлению очагов атрофии предшествует появление эритематозных высыпаний; тип Пеллициари, характеризующийся развитием атрофии на месте уртикарных высыпаний; тип Швеннингера — Буцци, для которого характерно формирование атрофических очагов на клинически не измененной коже. Однако следует отметить, что в связи с тем, что изменения на коже часто обнаруживаются пациентом уже на стадии атрофии, воспалительные явления могут быть слабо выраженными и, кроме того, у одного пациента может иметь место сочетание различных вариантов заболевания, подобное деление на типы можно считать весьма условным [9, 10].

Для классического варианта анетодермии Ядассона характерно появление на коже пятен розоватой окраски, не сопровождающихся субъективными ощущениями. Постепенное развитие атрофии формирует типичные клинические проявления дерматоза: кожа приобретает бледную окраску, истончается, становится мелкоморщинистой, напоминая смятую папиросную бумагу, пальпаторно отмечается положительный симптом «кнопки от звонка». Для анетодермии Швеннингера-Буцци воспалительный компонент не характерен, клинически наблюдаются участки атрофии в виде грыжеподобных (опухолевидных) образований на коже чаще всего спины и верхних конечностей. Наиболее редким вариантом является уртикарная анетодермия Пеллицари, развивающаяся на месте волдырей [9, 10].

Патоморфологическая картина анетодермии на ранних стадиях не имеет специфических признаков: в дерме определяются лимфоцитарные, нейтрофильные и эозинофильные инфильтраты, расположенные преимущественно вокруг сосудов. По мере развития атрофии инфильтративные изменения разрешаются, эпидермис истончается, дерма характеризуется отсутствием эластических волокон и дистрофическими изменениями коллагеновых [11].

Анетодермию необходимо дифференцировать с атрофическими рубцами, склероатрофическим лихеном, рубцовыми изменениями при красной волчанке и туберкулезе кожи, с атрофической формой красного плоского лишая, нейрофиброматозом и другими заболеваниями, для которых характерно развитие атрофических изменений.

Заболевание характеризуется хроническим течением с возможным появлением новых очагов. Лечение анетодермии остается малоэффективным. Наиболее благоприятным является прогноз при вторичных анетодермиях, когда своевременная и адекватная терапия основного заболевания позволяет предотвратить появление новых высыпаний. Имеются сведения о возможности применения витаминотерапии (А, Е, группы В), вазоактивных препаратов, бензилпенициллина (в стадии воспаления), солкосерила, троксевазина, физиотерапевтических процедур и фотофореза в комплексном лечении анетодермии [12, 13].

Ниже приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент Э., 34 лет обратился в клинику в феврале 2021 г. с жалобами на появление высыпаний на коже без субъективных ощущений.

Из анамнеза заболевания: больным себя считает в течение 3 лет, когда впервые обратил внимание на появление высыпаний на коже шеи. За медицинской помощью не обращался. Отмечает медленное увеличение количества и размеров высыпаний.

Анамнез жизни: наследственность неотягощена. Перенесенные и сопутствующие заболевания отрицает. Вредные привычки отрицает. Гемотрансфузий не было. Аллергологический анамнез спокойный.

Status localis: Патологический процесс носит ограниченный характер, локализован на коже боковой поверхности шеи слева, представлен очагами атрофии овальной формы, размерами 0,6*1,0 см и 0,7*1,2 см, в пределах которых кожный покров бледной окраски, истончен, поверхность мелкоморщинистая, напоминает смятую папиросную бумагу. При надавливании на кожу возникает ощущение проваливания — положительный симптом «кнопки от звонка» (рис. 1).



Рис 1. Клинические проявления анетодермии Ядассона у пациента Э., 34 лет.

Fig 1. Clinical manifestations of Jadassohn anetoderma in patient E., 34 years old.

Гистологическое исследование биоптата кожи от 15.02.2021 г.: фрагмент кожи, покрытый многослойным плоским ороговевающим эпителием с участками атрофии, очаговым неглубоким акантозом. В дерме определяются участки с дегенерацией и уменьшением количества эластических волокон, преимущественно в сосочковом слое дермы, определяются единичные лимфоциты периваскулярно и периаднексально. Заключение: морфологическая картина может соответствовать анетодермии.

На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов гистологического исследования пациенту выставлен диагноз: L 90 Анетодермия Ядассона.

Представленное клиническое наблюдение анетодермии демонстрирует важную роль проведения дифференциально-диагностического поиска у пациентов с атрофическими изменениями кожи,

обращая внимание на возможность наличия редких дерматозов. Сложности диагностики таких заболеваний во многом обусловлены не только невысокой частотой встречаемости в практике дерматолога, но и порой несвоевременной обращаемостью пациентов ввиду отсутствия субъективных ощущений, особенно при расположении высыпаний в местах, недоступных для самостоятельного осмотра. В то же время несмотря на то, что точные патофизиологические механизмы развития анетодермии остаются неизвестными, ряд исследований свидетельствует о наличии возможности возникновения у таких пациентов аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, антифосфолипидного синдрома и повышенного риска тромбоэмболических осложнений. [14—16]. Данный факт убедительно доказывает, что своевременная диагностика анетодермии не только позволяет сформировать правильный подход к ведению таких пациентов, но и обеспечить настороженность в отношении развития аутоиммунной патологии соединительной ткани.

Библиографический список

1. Thomas J.E., Mehregan D.R., Holland J., Mehregan D.A. Familial anetoderma // *Int. J. Dermatol.* 2003. Vol. 42, № 1. P. 75—77.
2. Kineston D.P., Xia Y., Turiansky G.W. Anetoderma: a case report and review of the literature // *Cutis.* 2008. Vol. 81. № 6. P. 501—506.
3. Пальцев М.А., Потехаев Н.Н., Казанцева И.А., Кряжева С.С. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2006; 205—206.
4. Уфимцева М.А., Герасимова Н.М., Бочкарев Ю.М., Сурганова В.И., Иоценко С.Е. Анетодермия у больного сифилисом и туберкулезом // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2006. № 2. С. 56—58.
5. Touisnant J., Crickx B., Grossin M., Besseige H., Lepine F., Belaich S. Post-varicella anetoderma: 3 cases // *Ann. Dermatol. Venereol.* 1990. Vol. 117. № 5. 355—357.
6. Yu H.J., Shin H., Kang M.S., Kim J.S. A case of primary anetoderma in an infant // *Br.J. Dermatol.* 2007; Vol. 157. № 6. P. 1267—1269.
7. Пильгуй Э.И., Асламзян Л.К., Геворкян А.К., Ровенская Ю.В. Случай анетодермии у недоношенного ребенка // *Педиатрическая фармакология.* 2013. Т. 10. № 4. С. 122—123.
8. Maffei L., Pagni L., Pietrasanta C., Ronchi A., Fumagalli M., Gelmetti C., Mosca F. Iatrogenic anetoderma of prematurity: a

case report and review of the literature *Case Rep Dermatol Med*. 2014;781493. doi: 10.1155/2014/781493

9. Кубанова А.А., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней: атлас-справочник. М.: МИА, 2009; 242—244.

10. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д. Дж. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Пер. с англ. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, 2012. Т. 1. 610—611.

11. Цветкова Г.М., Мордовцев В.К. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. М.: Медицина, 1986.

12. Кондратьева Ю.С., Ерошенко Н.В., Гранина И.А. Анетодермия в практике врача-дерматолога // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т. 18. № 1. С. 21—24.

13. Молочков В.А., Карзанов О.В., Прокофьев А.А., Молочкова Ю.В. К эффективности фотофереза при анетодермии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. № 5. С. 22—24.

14. Wollina U., Mühle D., Lotti T., Vojvodic A. Anetoderma Schwenger-Buzzi: Two Case Reports // Open Access Maced J Med Sci. 2019. Vol. 7. № 18. P. 3093—3095. doi: 10.3889/oamjms.2019.560

15. Xia F.D., Hoang M.P., Smith G.P. Anetoderma before development of antiphospholipid antibodies: delayed development and monitoring of antiphospholipid antibodies in an SLE patient presenting with anetoderma // *Dermatol Online J*. 2017. Vol. 23. № 3. 13030

16. Eungdamrong J., Fischer M., Patel R., Meehan S., Sanchez M. Anetoderma secondary to antiphospholipid antibodies // *Dermatol Online J*. 2012. Vol. 18. № 12. 26.

4. Ufimtseva MA, Gerasimova NM, Bochkarev YuM, Surganova VI, Ioshchenko SE. Anetoderma in a patient with syphilis and tuberculosis. *Dermatology and Venereology Bulletin*. 2006;2:56—58. (In Russ)

5. Tousignant J., Crickx B., Grossin M., Besseige H., Lepine F., Belaich S. Post-varicella anetoderma: 3 cases. *Ann. Dermatol. Venereol*. 1990;117(5): 355—357.

6. Yu H.J., Shin H., Kang M.S., Kim J.S. A case of primary anetoderma in an infant. *Br.J. Dermatol*. 2007. 157 (6):1267—1269.

7. Pil'guy E' I., Aslamazyan L.K., Gevorkyan A.K., Rovenskaya Yu.V. Sluchaj anetodermii u nedonoshennogo rebenka. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013;10 (4):122—123. (In Russ)

8. Maffei L., Pagni L., Pietrasanta C., Ronchi A., Fumagalli M., Gelmetti C., Mosca F. Iatrogenic anetoderma of prematurity: a case report and review of the literature *Case. Rep Dermatol Med*. 2014;781493. doi: 10.1155/2014/781493.

9. Kubanova AA, Akimov VG. Differential diagnosis and treatment of skin diseases: atlas-reference. M.: MIA, 2009; 242—244. (In Russ)

10. Wolf K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilcrest B.A., Paller E.S., Leffel D.J. Fitzpatrick's Dermatology in Clinical Practice. Transl. from English. Moscow: Ed. Panfilova; BINOM, 2012;1:610—611. (In Russ)

11. Czvetkova GM, Mordovcev VK. Pathomorphological diagnostics of skin diseases. M.: Medicina, 1986. (In Russ)

12. Kondratyeva Y.S., Eroshenko N.V., Granina I.A. Anetoderma in the practice of a dermatologist. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(1):21—24. (In Russ)

13. Molochkov VA, Karzanov OV, Prokofiev AA, Molochkova Yu V. To the effectiveness of photopheresis in anetoderma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2013;5:22—24. (In Russ)

14. Wollina U, Mühle D, Lotti T, Vojvodic A. Anetoderma Schwenger-Buzzi: Two Case Reports Open Access Maced. *J Med Sci*. 2019;7(18):3093—3095. doi: 10.3889/oamjms.2019.560

15. Xia FD, Hoang MP, Smith GP. Anetoderma before development of antiphospholipid antibodies: delayed development and monitoring of antiphospholipid antibodies in an SLE patient presenting with anetoderma. *Dermatol Online J*. 2017;23(3):13030.

16. Eungdamrong J, Fischer M, Patel R, Meehan S, Sanchez M. Anetoderma secondary to antiphospholipid antibodies. *Dermatol Online J*. 2012;18(12):26.

References

1. Thomas JE, Mehregan DR, Holland J, Mehregan DA. Familial anetoderma. *Int. J. Dermatol*. 2003;42 (1): 75—77.

2. Kineston DP, Xia Y, Turiansky GW. Anetoderma: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2008;81(6):501—506.

3. Pal'cev MA, Potekaev NN, Kazanceva IA, Kryazheva SS. Clinical and morphological diagnostics and principles of treatment of skin diseases. *A guide for doctors*. M.: Medicine. 2006;205—206. (In Russ)

Ответственный за переписку: Меснянкина Ольга Александровна — к. м. н., доцент кафедры дерматовенерологии Астраханского государственного медицинского университета, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. М. Максаковой, д. 6. E-mail: olga_mesnyankina@mail.ru

Меснянкина О.А. SPIN-код 7703-4137; ORCID 0000-0003-1599-301X

Рябов С.К. SPIN-код 6007-2649; ORCID 0000-0003-1599-301X

Corresponding author: Mesnyankina Olga Aleksandrovna, PhD MD, Associate Professor of the dermatology, Astrakhan State Medical University, 414000, Maksakova 6, Astrakhan, Russian Federation. E-mail: olga_mesnyankina@mail.ru

Mesnyankina O.A. ORCID 0000-0003-1599-301X

Ryabov S.K. ORCID 0000-0003-4259-935X










ФИЗИОЛОГИЯ PHYSIOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-248-255

RESEARCH ARTICLE


НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Morphofunctional characterization of rat thymus mast cells after administration of magnesium orotate mechanically activated forms

Natalya N. Chuchkova¹  , Marina V. Smetanina¹ , Alexei E. Shklyayev¹ ,
Ksenia A. Pazinenko¹ , Natalya V. Kormilina¹ , Olga M. Kanunnikova² 

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

²Udmurt Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation

 mig05@inbox.ru

Annotation. *Relevance.* The topicality of the work is determined by the wide spread of hypomagnesemia among the people, which makes it necessary to correct it. The aim of the work is to elucidate the cell-mediated response of the thymus mastocytic link to magnesium deficiency and its correction by the mechanoactivated form of magnesium orotate. *Materials and Methods.* Animals with drug-induced magnesium deficiency (administration of furosemide 30 mg/kg for 14 days) were administered either the initial preparation Magnerot (Magnerot©, Vervag Pharma, Germany), or its mechanoactivated form. The level of magnesium in the blood was determined by test systems «ARKREY» (Japan). The concentration of magnesium in the thymus tissue was determined by the method of emission spectroscopy with inductively coupled (argon) plasma on an atomic emission spectrometer. Density of mastocytes and the indices of degranulation and granulolysis were calculated on paraffin sections of the thymus after coloration with toluidine blue. *Results and Discussion.* It was shown that furosemide administration the amount of magnesium decreased in the blood (from 1,75±0,08 to 0,902±0,18 mmol/l, p<0,05), but increased in the thymus (from 1,6±0,6 in the control to 3,7±1,2 mg/l); in the gland tissue, the number of mastocytes of morphotype «A» decreased and the number of mastocytes of morphotype «D», after active degranulation, increased (by 7,1 times, p<0,05). The type of mastocyte secretion in hypomagnesemia is represented by the merocrine variant. The administration of the initial magnesium orotate led to an increase in the concentration of magnesium in the blood to 1,15±0,25 mmol/l, which is 65,7% of the initial level, the amount of magnesium in the thymus remained elevated (3,4±1,1 mg/l), the number of actively degranulating cells (morphotype «D») was increased. Mechanoactivated magnesium orotate restored the concentration of Mg²⁺ in the blood to 89,1% (1,56±0,18 mmol/l, p>0,05) and decreased in the thymus (to 2,3±0,7 mg/l), restored the subpopulation of mastocytes saturated with heparin (type «A»), reduced the number of mastocytes of morphotype «D». *Conclusion.* The mechanoactivated form of magnesium orotate

© Chuchkova N.N., Smetanina M.V., Shklyayev A.E., Pazinenko K.A., Kormilina N.V., Kanunnikova O.M., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

has a normalizing effect on the population of thymic mastocytes, shows pronounced immunomodulatory activity, which allows us to consider it as a potential therapeutic agent for clinical testing in the complex therapy of hypomagnesemia and associated immunodeficiency.

Keywords: thymus, mast cells, drug-induced magnesium deficiency, mechanically activated magnesium orotate

Author contributions. Concept and design of the research: Chuchkova N. N., Kanunnikova O.M.; experiment: Pazinenko K.A., Smetanina M.V., Kormilina N.V.; interpretation of results – all authors. Manuscript writing and editing: Chuchkova N.N., Shklyayev A.E., Pazinenko K.A.

Conflicts of interest statement. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the staff of the division of structural phase transformations research center of metallurgical physics and materials science Udmurt Federal research center, Ural branch of RAS, Izhevsk for the preparation of the drug «Magnerot» at the planetary ball mill AGO-2C.

Received 23.03.2021. Accepted 11.05.2021.

For citation: Chuchkova NN, Smetanina MV, Shklyayev AE, Pazinenko KA, Kormilina NV, Kanunnikova OM. Morphofunctional characterization of rat thymus mast cells after administration of magnesium orotate mechanically activated forms. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):248—255. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-248-255

Introduction

Mast cells are active participants in the regulation of immune homeostasis, which are given active attention in the scientific literature, including recent years [1—3]. A variety of reasons [4, 5] is the basis of the immune imbalance in magnesium deficiency, which requires pharmacological correction. Magnesium salts of organic acids are the active substances of most drugs used to correct the condition of hypomagnesemia and its consequences. Magnesium orotate has three isomeric forms that differ by functional groups: nitrogen- and oxygen-containing groups. These groups determine the participation of the orotate anion in biological and biochemical processes, which is accompanied by different therapeutic effectiveness [6]. Obtaining isomers in a stable state is possible using the method of mechanical activation, which results in an improvement in the biological properties of medicines [6, 7]. An important stage in the study of the properties of new or modified already known and used in the clinic (like magnesium orotate) forms of medicines is the analysis of their immune and/or allergic effects on the body. Thus, *the aim of the research* is to elucidate the cell-mediated reaction of the mast cells of thymus to magnesium

deficiency and its correction by the mechanically activated form of magnesium orotate.

Materials and methods

The work was performed on 50 white rats *Rattus norvegicus* Berk (vivarium of the Izhevsk State Medical Academy) of both sexes at the age of 2—3 months, weighing 180—200 grams.

The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Izhevsk State Medical Academy (registration N656, from 23.04.2019). The animals were kept in standard vivarium conditions with standard light, a diet, free access to water and physical activity. To eliminate the influence of seasonal circadian dependence, experiments were conducted in the autumn-winter period in the afternoon.

A model of drug-induced deficiency of magnesium with a furosemide load was used for the formation of hypomagnesemia [8]. For this purpose, animals were administered intraperitoneally with a 1 % solution of furosemide (Lasix ®, Aventis Pharma Ltd., India) at a dose of 30 mg/kg for 2 weeks. Furosemide was discontinued after 14-day administration and the animals were divided into 2 groups: experimental

group № 1 — received magnesium orotate by gastric catheter; the second experimental group № 2 — mechanoactivation form of magnesium orotate, obtained by mechanical activation. The dose of the drug (initial and mechanoactivated) was 50 mg/kg of elemental magnesium, which corresponds to the therapeutic dose of magnesium orotate used for the treatment and prevention of hypomagnesemia. The time duration of the course of administration of magnesium preparations was 2 weeks.

The mechanoactivated drug was prepared in the Department of Structural and Phase Transformations of the Scientific Center for Metallurgical Physics and Materials Science, Udmurt Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Izhevsk, Russia). The mechanoactivated form was prepared of the initial preparation Magnerot (Vervag Pharma GmbH and Co., Germany) in a spherical planetary mill AGO-2C at a drum speed of 600 rpm, power density is 2 kJ/g. The temperature of the drum walls during mechanical activation did not exceed 60 °C due to forced water cooling. Mechanical activation does not introduce foreign impurities into the processed substance, which may appear when the balls and the walls of the grinding vessels are worn [6].

Histological investigation of the thymus was performed in intact animals and animals with hypomagnesemia (comparison group) and on day 14 after the end of the administration of drugs. The thymus was fixed in 10 % formalin, poured into a paraffin medium for filling (HISTOMIX), serial sections with a thickness of 5—7 microns were prepared, stained with hematoxylin and eosin for the analysis of the general structure of the organ, toluidine blue (BioVitrum, Russia), and Brachet method — for the detection of mast cells.

The number of cells was calculated per 100 μm^2 when the magnification of the microscope will be 400 times. Functional status of mast cells was evaluated by degree of degranulation, releasing 4 types of cells [9]: «A» — is mast cells with densely filled with indistinguishable granules and the nucleus; «B» — mast cells with discernable individual grains and is not fully masked by the nucleus; «C» — mast cells with a well-

defined granules within and around cells, and a distinct nucleus; «D» — devastated mast cells with single granules inside and scattered granules around the cell. Individual mast cells populations were characterized at $\times 1500$. Secretory indices (relative units) of mast cells was calculated by the formula: index of degranulation (ID) $ID=C/(A+B+C+D)$; index granulolysis (IG): $IG=D/(A+B+C+D)$; index total granulolysis (ITG): $ITG=(C+D)/(A+B+C+D)$; index saturation heparin (ISH): $ISH=(A+B)/(C+D)$ [9], where «A», «B», «C», «D» morphofunctional types (morphotypes) of mast cells.

The blood test for the magnesium level was performed on the equipment and test systems of the company «ARKREY» (Japan). The concentration of magnesium in the tissue of thymus was determined by inductively coupled (argon) plasma emission spectroscopy on an atomic emission spectrometer Spectroflame Modula S (Spectro Analytical Instruments GmbH, Germany).

All procedures were carried out under strictly controlled conditions, the material from the experimental and control animals of each series was processed simultaneously. Experiments on animals were conducted in accordance with the Geneva Convention «International Guiding principles for Biomedical Research Involving Animals» (Geneva, 1990) and the Helsinki Declaration (1975).

Statistical processing of the material was carried out using the application software package «STATISTICA 10.0». The arithmetic mean (M) and the standard error of the mean (m) were calculated. The 95 % level of statistical significance of the differences in the results of the study was used. Statistical analysis was performed according to the methods used in medical and biological statistics.

Results and discussion

Magnificent status in experimental rats is characterized by a decrease in the concentration of magnesium in serum 1,94 times (from $1,75\pm 0,08$ to of $0,902\pm 0,18$ mmol/L, $p<0,05$) and increase in the concentration of magnesium in the thymus 2,3

times (from $1,6 \pm 0,6$ in the control to $3,7 \pm 1,2$ mg/l in hypomagnesemia). The number of mast cells in the thymus in hypomagnesemia increases slightly and is $2,13 \pm 1,60$ pcs/unit area, but, in comparison with the control parameters ($1,97 \pm 0,56$ pcs/unit area,

$p < 0,1$), does not change significantly. Mast cells in hypomagnesemia are in a state of active degranulation, concentrated near dilated vessels, with signs of sludge. Morphofunctional types of mast cells and secretion indices are presented in Table 1.

Table 1

Morphofunctional types of mast cells and secretion indices in animals with hypomagnesemia and administration of various forms of magnesium orotate

Morphofunctional types of mast cells	Control	Comparison group (Hypomagnesemia)	Administration of the initial magnesium orotate	Administration of mechanoactivated magnesium orotate
A-morphotype (%)	$62,3 \pm 2,5$	$16,7 \pm 2,5^*$	$15,1 \pm 2,1^* \#$	$23,4 \pm 4,5^* \times$
B-morphotype (%)	$20,8 \pm 1,2$	$22,6 \pm 4,2$	$24,9 \pm 4,2 \#$	$34,2 \pm 3,6^* \times$
C-morphotype (%)	$11,5 \pm 1,1$	$22,6 \pm 4,2^*$	$30,8 \pm 5,4^*$	$29,7 \pm 2,1^*$
D-morphotype (%)	$5,4 \pm 0,6$	$38,1 \pm 7,6^*$	$29,2 \pm 5,8^*$	$12,6 \pm 1,6^* \times$
Index of degranulation (relative units)	$0,12 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01^*$	$0,31 \pm 0,05^* \times$	$0,29 \pm 0,03^*$
Index granulolysis (relative units)	$0,10 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,05^*$	$0,29 \pm 0,04^* \#$	$0,13 \pm 0,02^* \times$
Index saturation heparin (relative units)	$4,92 \pm 0,98$	$0,65 \pm 0,08^{**}$	$0,67 \pm 0,05^* \#$	$1,36 \pm 0,32^* \times$
Index total granulolysis (relative units)	$0,17 \pm 0,051$	$0,60 \pm 0,03^*$	$0,60 \pm 0,07^* \times \#$	$0,42 \pm 0,01^* \times$

Comment: the differences were significant at $p < 0,05$ in comparison with: * – with intact control, \times – with the hypomagnesemia group; # – between the groups with the administration of initial and mechanoactivated magnesium orotate

There is a reorganization of the morphofunctional types of mast cells in the thymus with hypomagnesemia in compared to the control. Thus, the number of A-morphotype mast cells filled with granules decreases by 3,7 times; an especially sharp increase (by 7,1 times, $p < 0,05$) in the number of D-morphotype cells emptied, after active degranulation, representing shadow cells. In mast cells, the heparin saturation index was sharply reduced (by 7,6 times, $p < 0,05$). The index of total granulolysis (reflects the merocrine type of secretion) and the index of degranulation (apocrine secretion) in animals with hypomagnesemia are increased: index total granulolysis — 3,5 times, index total granulolysis — 1,9 times compared to the control, which reflects the active secretory reaction of mast cells in response to

the formation of magnesium deficiency. The ratio of the types of secretion in hypomagnesemia is shifted towards significantly the predominance of the merocrine variant and is 3:1 (merocrine: apocrine).

The administration of the initial magnesium orotate leads to an increase in the concentration of magnesium in the blood to $1,15 \pm 0,25$ mmol/l, which is 65,7 % of the initial level, the amount of the element in the thymus remains elevated and is comparable to the hypomagnesemia comparison group — $3,4 \pm 1,1$ mg/l. In the thymus of animals of this experimental group, the number of mast cells per unit area is increased and is $3,7 \pm 0,81$ (1,7 times more than in hypomagnesemia, $p < 0,05$). The number of cells of the A-morphotype filled with heparin granules is reduced by 4,1 times, the number

of actively degranulating cells (C-morphotype), shadow cells (D-morphotype) is generally 60 %. The degranulation index was increased by 2,6 times, the granulolysis index is by 2,9 times in comparison with the intact control ($p < 0,05$). Ratio of secretion types (merocrine: apocrine) is 1,9: 1 (in the intact control 1,5:1). Mast cells are mainly distributed in the connective-tissue compartment of the organ, are densely located in the capsule, in the interlobular partitions, there are many of them near the vessels, only rarely found in the thymus tissue.

Mechanoactivated magnesium orotate restores the concentration of Mg^{2+} in the blood 2 weeks after administration to 89,1 % ($1,56 \pm 0,18$ mmol/l, $p > 0,05$ as compared to the control) and reduces it in the thymus to $2,3 \pm 0,7$ mg/l (lower than in the group with hypomagnesemia, but higher than in the control animals). The number of mast cells in the thymus is $5,8 \pm 1,11$ pcs per 100 mm², which is 2,9 times higher than the control parameters ($p < 0,05$). However, the ratio of individual morphofunctional cell phenotypes is more favorable than with the administration of initial magnesium orotate: cells saturated with heparin (A-morphotype) begin to recover, they are 1,5 times more than in the experimental group with initial magnesium orotate. The number of «empty» cells with the absence of biologically active substances of D-morphotype cells significantly decreases (2,3 times, $p < 0,05$) compared to initial magnesium orotate group (Table.1), which may indicate the beginning of the recovery of the mast cells population. The heparin saturation index begins to increase 2,1 times and the granulolysis index is restored. In the thymus of animals with the administration of mechanoactivated magnesium orotate, in contrast to all the previously described groups, the distribution of mast cells within the structural zones of the organ is markedly different. Mast cells and separate granules are located not only along of the organ capsule, but also around the medullary substance of thymus gland, form chains of cells, occur in the area of the cortico-medullary border and even inside the medullary substance. The heterogeneity of the location of mast cells populations was revealed: B-morphotype are more often present in the tissue (a transitional variant, the cells are filled with granules

of biologically active substances), whereas in the septa, subcapsules — mainly cells of the C-morphotype. Ratio of secretion types (merocrine: apocrine) with the administration of mechanoactivated magnesium orotate is leveled, amounting to 1,4:1, which almost corresponds to the control index (1,5:1).

Thus, as a result of the experiment, it was found out that, firstly, the restoration of the concentration of magnesium in the blood and thymus was observed only with the administration of mechanoactivated magnesium orotate. Secondly, all experimental groups (hypomagnesemia, initial magnesium orotate, mechanoactivated magnesium orotate) are characterized by a pronounced reaction of the mastocytic population of the thymus, which is manifested in quantitative (an increase in the pool of mast cells and the number of morphotypes of mast cells with signs of active degranulation) and qualitative (a change in the type of secretion of biologically active products and intra-thymic cell location) data. A more favorable morphologically and functionally balanced response of the mast cells population is observed in a group of animals with the administration of mechanoactivated magnesium orotate.

Mast cells have pleiotropic and polyvalent functions, which make them universal cells that can quickly adapt to changes in the microenvironment [1, 10, 11], provide tissue homeostasis, participate in the processes of differentiation and migration of thymocytes, and determine their role in angiogenesis and regulation of anti-inflammatory and immune activity [3, 12].

The cellular-tissue response of the mastocytic link of the thymus to the administration of mechanoactivated magnesium orotate is associated with a change in the activity of the drug, achieved as a result of mechanical activation of the drug. So, the particle size of magnesium orotate decreases by mechanical activation (mechaactivated the drug is represented by particles of about 60 nm, whereas the initial drug is a large conglomerates, measured in μm) [6, 13], the degree of amorphization of the compound increases and the speed of dissolving it in aqueous solutions [13] which leads to the increase in volume of the substance is supplied to the blood through the membrane of the

epithelium of the intestinal wall. It is known that no more than 40 % of the magnesium received orally is absorbed in the intestine, and an increase in the volume of the received drug can increase the characteristics of the therapeutic effect of the drug. X-ray photoelectron spectroscopy of magnesium orotate in the initial state and after mechanical activation revealed the presence of four active functional groups in the mechanoactivated magnesium orotate molecule [6, 12], which provides a greater number of binding sites on the cell membrane, and this, in turn, ensures active interaction with the plasmolemma and the entry of magnesium orotate molecules into the target cells.

Mechanoactivated magnesium orotate is more active in vitro [14] and changes the ratio of CD68+ macrophages in the thymus [15]. It is important that the state of the compounds achieved by processing in high-energy devices under the regimes does not lead to destruction or change in the crystal or isomeric structure of the substance [6, 16]. In the magnesium orotate molecule, not only magnesium plays a significant biological role, but also the orotic acid anion, which is an intermediate in the biosynthesis of pyrimidine and provides a wide range of useful effects [17—19].

Conclusion

The mechanoactivated form of magnesium orotate has a normalizing effect on the population of thymic mastocytes, shows pronounced immunomodulatory activity, which allows us to consider it as a potential therapeutic agent for clinical testing in the complex therapy of hypomagnesemia and associated immunodeficiency.

References

1. Elieh Ali Komi D, Grauwet K. Role of Mast Cells in Regulation of T Cell Responses in Experimental and Clinical Settings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):432—445. doi: 10.1007/s12016-017-8646-z
2. Forsythe P. Mast Cells in Neuroimmune Interactions. *Trends Neurosci*. 2019;42(1):43—55. doi:10.1016/j.tins.2018.09.006
3. Ribatti D. A new role of mast cells in arteriogenesis. *Microvasc Res*. 2018;(118):57—60. doi: 10.1016/j.mvr.2018.02.008
4. Castiglioni S, Cazzaniga A, Locatelli L, Maier JA. Burning magnesium, a sparkle in acute inflammation: gleams from experimental models. *Magnes Res*. 2017;30(1):8—15. doi: 10.1684/mrh.2017.0418.
5. Shahi A, Aslani S, Ataollahi M, Mahmoudi M. The role of magnesium in different inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*. 2019;27(4):649—661. doi:10.1007/s10787-019-00603-7
6. Karban OV, Kanunnikov MM, Chuchkova NN, Savinova NV, Mukhgalin VV. Structure, Physical, Chemical and Biological Properties of Magnerot Nanoscale Drag. Kodolov VI, Korepanov MA, editors. *Applied Mathematical models and experimental approaches in chemical science*. Apple Academic press Inc. 2017.
7. de Melo CC, da Silva CC, Pereira CC, Rossa PC, Ellena J. Mechanochemistry applied to reformulation and scale-up production of Ethionamide: Salt selection and solubility enhancement. *Eur J Pharm Sci*. 2016;(81):149—156.
8. Spasov AA, Iezhitsa IN, Kharitonova MV, Zheltova AA. Violation of the exchange of magnesium and potassium and its pharmacological correction. *OSU Bulletin*. 2011; 5(134):131—135.
9. Lindner DP, Poberi IA, Raskin MJ. Morphometric analysis of populations of mast cells. *Archives of pathology*. 1980;62(6):60—64.
10. Cardamone C, Parente R, Feo GD, Triggiani M. Mast cells as effector cells of innate immunity and regulators of adaptive immunity. *Immunol Lett*. 2016;(178):10—14. doi: 10.1016/j.imlet.2016.07.003.
11. Chuchkova NN, Smetanina MV, Kormilina NV, Kanunnikova OM, Pazinenko KA. Cellular composition of the thymus in drug-induced magnesium deficiency. *RUDN Journal of Medicine*. 2020;24(1):85—92. doi: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-85-92
12. Theoharides TC, Tsilioni I, Conti P. Mast Cells May Regulate The Anti-Inflammatory Activity of IL-37. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3701. doi: 10.3390/ijms20153701
13. Kanunnikova OM, Karban OV, Chuchkova NN, Mukhgalin VV, Gilmutdinov FZ, Komissarov VB. Preparation, physical-chemical and biological properties of tautomeric nanoforms of the preparation «magnerot». *Nanotechnologies: science and production*. 2014;4(31):80—88.
14. Chuchkova NN, Kanunnikov MM, Smetanina MV, Komissarov VB, Solov'ev AA. Comparative study of the effectiveness of magnesium orotate tautomers for magnesium deficiency compensation. Part I. Effect of magnesium orotate tautomers on isolated cells of laboratory animals and humans. *Ural Medical Journal*. 2018;159(4):141—146. doi: 10.25694/URMJ.2018.04.056
15. Chuchkova NN, Tukmacheva KA, Smetanina MV, Kanunnikova OM, Sergeev VG, Chuchkov VM. Characteristics of the population of the rat thymus CD68+ cells in response to tautomeric forms of magnesium orotate Introduction under Simulated Magnesium Deficiency. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2019;8(1):82—88. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-82-88
16. de Cássia Zaghi Compri J, Andres Felli VM, Lourenço FR, Takatsuka T, Fotaki N, Löbenberg R, et al. Highly water-soluble orotic acid nanocrystals produced by high-energy milling. *J Pharm Sci*. 2019;108(5):1848—1856. doi: 10.1016/j.xphs.2018.12.015
17. Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG. Metabolomic compendium for magnesium orotate. *Effective pharmacotherapy*. 2015;44:14—26.
18. Beiter T, Hudemann J, Burgstahler C, Nieß AM, Munz B. Effects of extracellular orotic acid on acute contraction-








induced adaptation patterns in C2C12 cells. *Mol Cell Biochem.* 2018;448(1—2):251—263. doi:10.1007/s11010-018-3330-z.

19. Shimamoto S, Nakamura K, Tomonaga S, Furukawa S, Ohtsuka A., Ijiri D. Effects of Cyclic High Ambient Temperature and

Dietary Supplementation of Orotic Acid, a Pyrimidine Precursor, on Plasma and Muscle Metabolites in Broiler Chickens. *Metabolites.*


2020;10(5):189. doi: 10.3390/metabo10050189. PMID: 32408619; PMCID: PMC7281580.

Морфофункциональная характеристика мастоцитов тимуса крыс при введении механоактивированной формы магния оротата

Н.Н. Чучкова¹  , М.В. Сметанина¹ , А.Е. Шкляев¹ ,
К.А. Пазиненко¹ , Н.В. Кормилина¹ , О.М. Канунникова² 

¹Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, Российская Федерация

²Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, г. Ижевск, Российская Федерация

 mig05@inbox.ru

Аннотация. *Актуальность.* Гипомагниемия широко распространена среди населения, что вызывает необходимость ее коррекции. Цель работы – выяснение клеточно-опосредованной реакции мастоцитарного звена тимуса на дефицит магния и его коррекцию механоактивированной формой магния оротата. *Материалы и методы.* Животным с лекарственно-обусловленным дефицитом магния (введение фуросемида 30 мг/кг 14 дней) с целью коррекции гипомагниемии водили либо исходный препарат Магнерот (Magnerot©, Верваг Фарма ГмбХ и Ко, Германия), либо его механоактивированную форму. Уровень магния в крови определяли тест-системами «ARKREY» (Япония). Концентрацию магния в ткани тимуса определяли методом эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной (аргоновой) плазмой на атомно-эмиссионном спектрометре. Плотность расположения мастоцитов на единицу площади, индексы дегрануляции и гранулолизиса рассчитывали на парафиновых срезах тимуса после окраски толуидиновым синим. *Результаты и обсуждение.* Было показано, что при фуросемидной нагрузке количество магния снижалось в крови (с $1,75 \pm 0,08$ до $0,902 \pm 0,18$ ммоль/л, $p < 0,05$), но повышалось в тимусе (с $1,6 \pm 0,6$ в контроле до $3,7 \pm 1,2$ мг/л); в ткани железы снижалось количество мастоцитов типа «А» и повышалось (в 7,1 раза, $p < 0,05$) количество мастоцитов типа «D», опустошенных, после активной дегрануляции. Тип секреции мастоцитов при гипомагниемии представлен мерокриновым вариантом. Введение исходного магния оротата приводило к повышению концентрации магния в крови до $1,15 \pm 0,25$ ммоль/л, что составляет 65,7% от исходного уровня, количество магния в тимусе оставалось повышенным ($3,4 \pm 1,1$ мг/л), количество активно дегранулирующих клеток (тип «D») повышено. Механоактивированный магния оротат восстанавливал концентрацию Mg^{2+} в крови до 89,1% ($1,56 \pm 0,18$ ммоль/л, $p > 0,05$) и снижал в тимусе (до $2,3 \pm 0,7$ мг/л), восстанавливалась субпопуляция мастоцитов, насыщенных гепарином (тип «А»), снижалось количество мастоцитов типа «D». *Выводы.* Механоактивированная форма магния оротата оказывает нормализующее действие на популяцию мастоцитов тимуса проявляет выраженную иммуномодулирующую активность, что позволяет рассматривать ее в качестве потенциального терапевтического агента для клинической апробации в комплексной терапии гипомагниемии и связанного с ней иммунодефицитного состояния.

Ключевые слова: тимус, мастоциты, лекарственно-обусловленный дефицит магния, механоактивированный магния оротат

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования: Чучкова Н.Н., Канунникова О.М.; эксперимент: Пазиненко К.А., Сметанина М.В., Кормилина Н.В.; интерпретация результатов – все авторы. Подготовка и редактирование рукописи: Чучкова Н.Н., Шкляев А.Е., Пазиненко К.А.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отдела структурных фазовых превращений научно-исследовательского центра металлургической физики и материаловедения Удмуртского федерального исследовательского центра УрО РАН (г. Ижевск) за подготовку препарата «Магнерот» на планетарной шаровой мельнице АГО-2С.

Поступила 23.03.2021. Принята 11.05.2021.

Для цитирования: *Chuchkova N.N., Smetanina M.V., Shklyayev A.E., Pazinenko K.A., Kormilina N.V., Kanunnikova O.M.* Morphofunctional characterization of rat thymus mast cells after administration of magnesium orotate mechanically activated forms // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 3. С. 248—255. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-248-255

Corresponding author: Natalya Nikolaevna Chuchkova — PhD MD, professor, head of the Department of medical biology of the Izhevsk State Medical Academy. 426056, Izhevsk, Kommunarov str., 281, Russian Federation. E-mail: mig05@inbox.ru

Chuchkova N.N. ORCID 0000-0001-7777-6825

Smetanina M.V. ORCID 0000-0002-1801-5353

Shklyayev A.E. ORCID 0000-0003-4479-508X

Pazinenko K.A. ORCID 0000-0002-3390-4343

Kormilina N.V. ORCID 0000-0002-2885-5882

Kanunnikova O.M. ORCID 0000-0001-8386-3300

Ответственный за переписку: Чучкова Наталья Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии Ижевской государственной медицинской академии. Российская Федерация, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281. E-mail: mig05@inbox.ru

Чучкова Н.Н. SPIN-код 7291-0160; ORCID 0000-0001-7777-6825

Сметанина М.В. SPIN-код 9437-0083; ORCID 0000-0002-1801-5353

Шкляев А.Е. SPIN-код 3537-8929; ORCID 0000-0003-4479-508X

Пазиненко К.А. SPIN-код 4421-9206; ORCID 0000-0002-3390-4343

Кормилина Н.В. SPIN-код 4072-0220; ORCID 0000-0002-2885-5882

Канунникова О.М. SPIN-код: 1307-9370; ORCID 0000-0001-8386-3300



DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-256-262

RESEARCH ARTICLE
НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Effect of the prenatal action of fulvestrant on the ovaries of the offspring of laboratory mice

Rimma T. Sulaymanova^{1,2} ¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation²University «REAVIZ», Saint Petersburg, Russian Federation
rimma2006@bk.ru

Annotation. *Relevance.* Fulvestrant is used for the treatment of breast cancer in combination with other drugs. The aim of the study was to determine the effect of the prenatal action of fulvestrant on the ovaries of the offspring of laboratory mice. *Materials and Methods.* The experimental animals were divided into 4 groups: intact, control and 2 experimental, 5 animals in each group. Injections were administered to females after fertilization at the gestational stage E 11.5 once intramuscularly. In the control group (n=5), sterile castor oil was administered at a dose of 0.8 mcg/kg. In the first experimental group (n=5), an antiestrogen was introduced in the form of an oil solution of fulvestrant 0.08 ml 0.0005% at a dose of 20 mcg/kg. In the second group (n=5), an antiestrogen was introduced in the form of an oil solution of fulvestrant 0.4 ml 0.0005% at a dose of 100 mcg/kg. *Results and Discussion.* The study revealed that in the ovaries when the drug was administered at a dose of 20 mcg/kg (F-20), the number of primordial follicles was reduced. Accordingly, the number of follicles of subsequent generations decreased. With the introduction of the drug fulvestrant 100 mcg/kg (F-100) on the section of the ovary, sclerosis of the stromal component is observed, accompanied by a rearrangement of the vascular network with signs of atresia and cystic degeneration of the follicular epithelium in the secondary and tertiary follicles, formed cysts are observed in the ovarian parenchyma. *Conclusion.* The prenatal effect of the drug fulvestrant on the maternal body during pregnancy leads to persistent structural changes in the ovaries of the offspring, manifested in the late stages of ontogenesis, which, in turn, can lead to violations of reproductive function. The depth and scale of these changes are dose-dependent.

Keywords: fulvestrant, ovaries, laboratory mice, offspring, prenatal exposure

Author contributions. The author has carried out experimental work, data processing, analysis and interpretation of the results, writing an article.

Conflicts of interest statement. The author declares no conflict of interest.

Received 24.05.2021. Accepted 11.06.2021.

© Sulaymanova R.T., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

For citation: Sulaymanova RT. Effect of the prenatal action of fulvestrant on the ovaries of the offspring of laboratory mice. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):256—262. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-256-262

Introduction

According to the WHO classification, the estrogen drug fulvestrant is a competing antagonist that has a binding, blocking and enhancing degradation on estrogen receptors [1]. Fulvestrant has an antagonistic effect on the estrogen receptor, and also causes an accelerated effect on the estrogen receptors throughout the body [2]. Having a higher affinity for estrogen receptors, having a steroid structure, fulvestrant completely blocks the trophic effect of estradiol on the uterus [3]. Due to its mechanism of action and good tolerability, fulvestrant is recommended to be used in combination with other drugs for the treatment of breast cancer [4]. The prenatal effect of fulvestrant on the reproductive system of the offspring depends on the method of administration (single, fractional, long-term) and the dose (concentration) of administration in the maternal body [5]. In the available scientific, medical and patent literature, the prenatal effects of the drug fulvestrant on the structure of ovarian offspring are few and contradictory. *The aim of the study* was to study the effect of the prenatal action of fulvestrant on the ovaries of the offspring of laboratory mice.

Materials and methods

The experimental study was conducted on laboratory mice (n=20), weighing 19—21 g. At the stage of gestation E11.5 after fertilization, the females were divided into 4 groups: intact, control and 2 experimental. Laboratory animals obtained in the nursery of the State Unitary Enterprise DP PSH «Laboratory Animal Nursery», (RB, Chishminsky district), comply with the vivarium condition and animal maintenance RD-APK 3.10.07.02—09 «Methodological recommendations for the maintenance of laboratory animals in vivariums of research institutes and educational institutions», other sanitary standards and requirements of veterinary

control and supervision of work with laboratory and experimental animals, license No. 99-04-000097 of 25.01.2005 of the Federal Service for Supervision in the Field of Health and Social Development. The intact group (n=5) did not participate in the experiment. In the control group (n=5), an intramuscular injection of sterile castor oil (MC) at a dose of 0.8 mcg/kg was performed. In the first experimental group (n=5), an oil solution of fulvestrant in 0.08 ml of 0.0005 % at a dose of 20 mcg/kg (F-20) was introduced. In the second experimental group (n=5), an oil solution of fulvestrant 0.4 ml 0.0005 % at a dose of 100 mcg/kg (F-100) was introduced. Experimental injections were administered to prenatally pregnant females intramuscularly and once, and the effectiveness of the drug doses was calculated in accordance with the coefficients for recalculating the doses of substances in mcg/kg for laboratory mice [6—8].

The offspring (5 animals born from females of each group) were removed from the experiment on the 90th day in the same phase of the estrous cycle — in the diestrus phase [9]. For morphological examination, the right ovary was extracted in accordance with Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22.09.2010 on the protection of animals for scientific purposes and the recommendations of other international, Russian and institutional regulations in the field of bioethics. All experiments were performed in accordance with the Geneva Convention «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), as well as the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the Humane Treatment of Animals (revision 2000), The organs were fixed in 10 % neutral buffered formalin for 24 hours, and subjected to standard histological treatment.

A survey microscopy of the morphological analysis of the tissue components of the ovaries of the offspring was performed, morphometric structures were studied:

the average cross-sectional area, cortical and medullary substances of the ovary, the average diameter of blood vessels, the average number of primordial, primary, secondary, tertiary and atretic follicles, the average number of yellow bodies and luteal cells (Table 1). The study, visualization and morphometry of histological preparations were performed using an inverted biological microscope Axio observer D1, manufactured by Carl Zeiss Microscopy GmbH (Germany) with specialized software for managing settings and capturing images. The work was approved by the Ethics Committee of Bashkir State Medical University.

Results and discussion

The histological structure of the ovaries of the offspring of laboratory mice as a result of intramuscular single prenatal administration of the drug fulvestrant at a dose of 20 mcg/kg (F-20) of a pregnant mouse is represented by the following morphometric indicators (Fig. 1, 2, 3, Table 1). The outside of the ovary is covered with a superficial single-layer flat, sometimes cubic epithelium. The protein membrane is thickened, has a homogeneous structure, is weakly vascularized, in the average area of the cortical and medullary substances, changes are not observed in comparison with the intact group, this can be traced in the average area of the cross-section of the ovary.

In the cortical substance, the most characteristic morphological difference is a decrease in the number of primordial follicles entering into growth, while the follicles in subsequent generations (primary, secondary, tertiary) were not affected in comparison with the intact and control groups.

The connective tissue base of the ovarian medulla contains larger blood vessels in average diameter compared to the intact and control groups.

Atretic follicles were detected by the loss of granulosa cells in the follicle cavity, by the detachment of this shell from the internal fluid, the appearance of degeneration in it, and by the disappearance of the shiny shell.

In comparison with the intact group, the average number of atretic follicles in the ovary of the offspring

did not change, and a decrease in atretic bodies was observed in the control group.

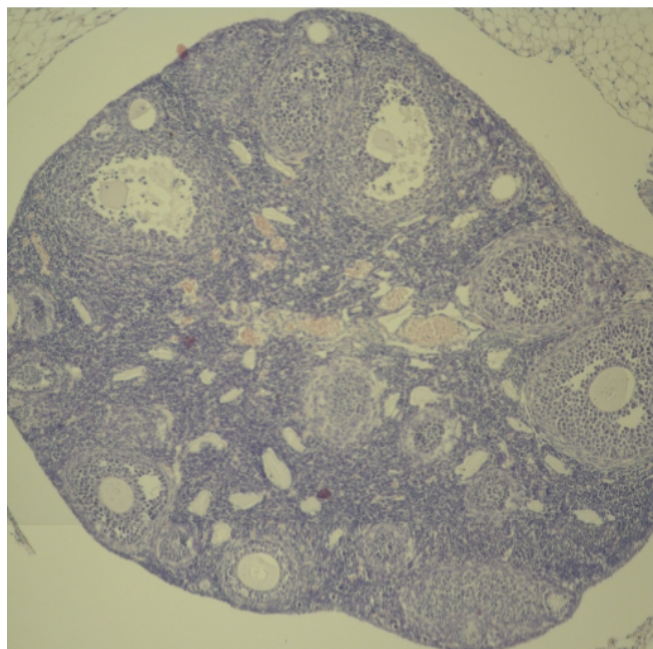


Fig.1. Microphoto of the ovary preparation of the offspring of an intact laboratory mouse. Stained with hematoxylin-eosin. Magnification x 100

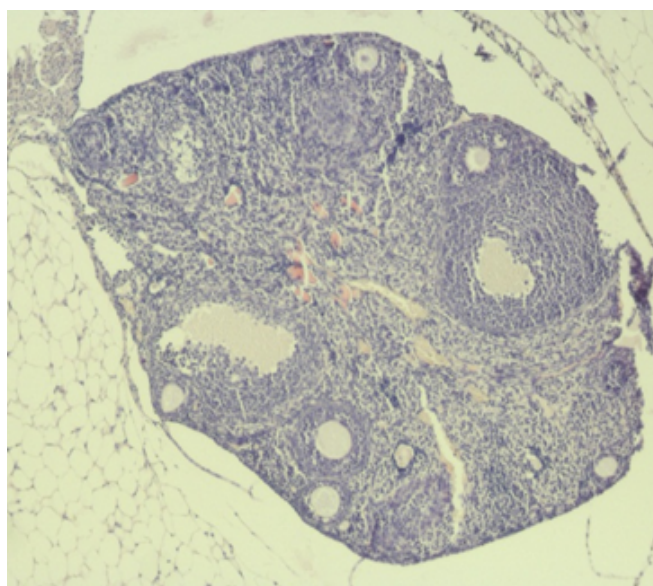


Fig.2. Microphoto of the ovary preparation of the offspring of the control group of animals. Stained with hematoxylin-eosin. Magnification x 100

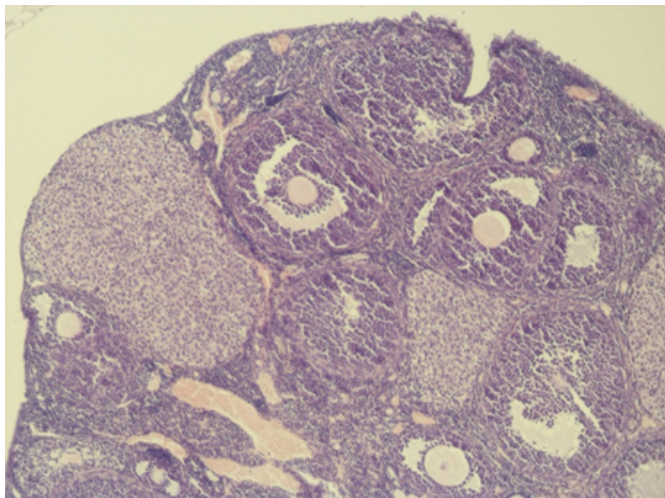


Fig.3. Microphoto of the ovarian preparation of mouse offspring with the introduction of fulvestrant during pregnancy at a dose of 20 mcg/kg. Stained with hematoxylin-eosin. Magnification x 100.

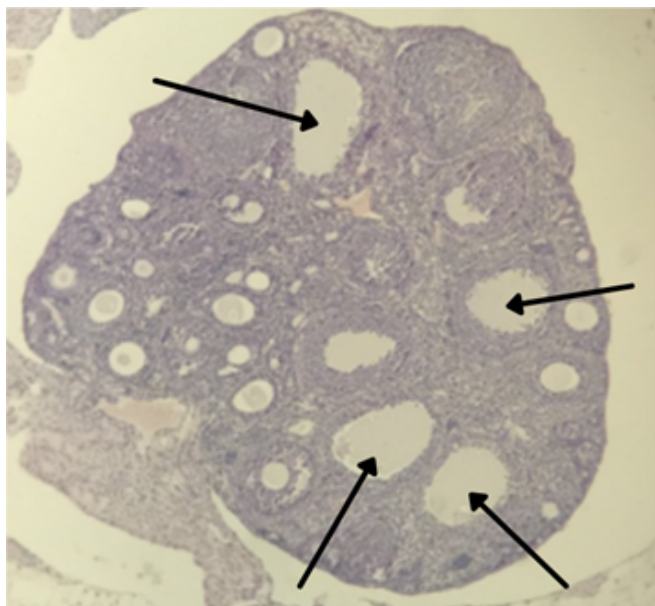


Fig.4. Microphoto of the ovarian preparation of mouse offspring with the introduction of fulvestrant during pregnancy at a dose of 100 mcg/kg, the predominance of cystic altered follicular structures. Stained with hematoxylin-eosin. Magnification x 100.

The yellow bodies are arranged evenly, covered with a connective tissue capsule, from which thin layers of blood vessels are directed to the center. The yellow

bodies found have a rounded or oval shape, most of them are in the stage of formation or maturity. The average number of yellow bodies in the ovary of the experimental group did not undergo significant changes compared to the intact group, a decrease in yellow bodies is observed in the control group. There is an increase in the average number of luteal cells in the yellow body of the ovary compared to the intact and control groups.

Studies of the ovarian morphology of the offspring of laboratory mice as a result of intramuscular single prenatal administration of the drug fulvestrant at a dose of 100 mcg/kg, (F-100), of a pregnant mouse are presented by the following structural indicators (Fig. 1, 2, 4, Table 1).

Outside, the single-layer epithelium that covers the outer shell of the ovary has a cubic, sometimes flat cell shape. The protein envelope is compacted and weakly vascularized. In the cortical substance, there is a decrease in the average cross-sectional area, cortical and medullary matter in comparison with the intact group and the control group, while in the control group there is an increase in the average area of the medullary matter.

There is no active folliculogenesis in the ovarian cortex. In the ovarian section, there is a significant decrease in the number of primordial follicles in comparison with the intact and control groups. Single primordial follicles are located under the protein shell. The oocytes of primordial follicles are surrounded by a single layer of flat-shaped follicular cells.

The follicular cells in the primary follicles have a cubic shape and lie in 1—2 layers. The average number of primary follicles in comparison with the intact group and the control group is increased, this phenomenon is also observed in the average number of secondary follicles. In the secondary follicles, which are larger than the primary ones, an additional shell of the teka is formed. The follicular epithelium becomes multilayered. Tertiary follicles have a more pronounced thecal membrane, consisting of an inner layer and containing interstitial (thecal) cells. Dense fibrous connective tissue is represented by the outer layer of teka. The number of tertiary follicles is reduced in contrast to the intact group.

In the ovarian parenchyma, there is sclerosis of the stromal component, accompanied by a rearrangement of the vascular network, increased blood supply and an increase in the average diameter of the vessels compared to the intact and control groups.

In the sclerosed ovarian stroma, large antral follicles with signs of incipient degeneration or atresia are found, and a statistically significant increase in

atretic follicles is observed. The ovarian stroma reacted to the administration of the drug in the form of a pronounced predominance of cystic changes in the follicles of different levels of development. The number of yellow bodies in the ovary decreases in comparison with the intact group and increases in comparison with the control group, there are no changes in the average number of luteal cells.

Table 1

Morphometric parameters of ovaries of offspring of laboratory mice

Nº	Indication	Intact	Control (castor oil)	F-20 mcg/kg	F-100 mcg/kg
1	Average cross-sectional area of the ovary, $\times 10^3$ МКМ ²	1443,1 \pm 1069,1	964,5 \pm 167,5*	1428,1 \pm 1002,8	1122,3 \pm 412,2*
2	The average area of the ovarian cortex, $\times 10^3$ МКМ ²	2637,6 \pm 466,6	862,8 \pm 175,3*	2607,2 \pm 294,9	1273,7 \pm 196,7*
3	The average area of the ovarian medulla, $\times 10^3$ МКМ ²	188,2 \pm 93,3	101,7 \pm 10,4*	200,0 \pm 78,1*	73,1 \pm 22,6*
4	Average diameter of blood vessels, МКМ	16 \pm 2	21,5 \pm 6,6*	22 \pm 9*	22 \pm 6,6*
5	Average number of primordial follicles in the ovary	37,8 \pm 3,5	8,2 \pm 3,7*	7,0 \pm 2,3*	11,0 \pm 1,9*
6	Average number of primary follicles in the ovary	6,2 \pm 1,6	4,6 \pm 1,5*	13,8 \pm 5,2*	7,6 \pm 2,4*
7	Average number of secondary follicles in the ovary	6,6 \pm 1,5	6,6 \pm 1,5	12,2 \pm 4,7*	10,0 \pm 2,7*
8	Average number of tertiary follicles in the ovary	4,6 \pm 1,1	2,4 \pm 1,1*	9,0 \pm 3,2*	3,6 \pm 1,5
9	Average number of atretic follicles in the ovary	4,2 \pm 1,3	3,2 \pm 1,3*	4,6 \pm 1,1	7,4 \pm 1,8*
10	Average number of yellow bodies in the ovary	4,2 \pm 0,8	1,6 \pm 1,1*	4,8 \pm 1,3	3,2 \pm 1,3*
11	Average number of luteal cells in the ovarian corpus luteum	436 \pm 352	465,8 \pm 64,7	560 \pm 422*	439 \pm 204,7

*Marked effects are significant at $p \leq 0,05000$

Thus, the experimental analysis makes it possible to conclude that in the ovaries of the offspring of laboratory mice, under the influence of different doses of fulvestrant, morphological rearrangements of the cortical and cerebral substances of the ovary of the offspring are observed. In the ovaries of the experimental groups, when the drug was administered at a dose of 20 mcg/kg (F-20), the number of primordial follicles that begin to grow was reduced. Accordingly, the number of follicles of subsequent generations decreased. With the introduction of the drug fulvestrant 100 mcg/kg

(F-100) on the section of the ovary, sclerosis of the stromal component is observed, accompanied by a rearrangement of the vascular network with signs of atresia and cystic degeneration of the follicular epithelium in the secondary and tertiary follicles, formed cysts are observed.

Conclusion

1. The prenatal effect of the drug fulvestrant on the maternal body during pregnancy leads to persistent

structural changes in the ovaries of the offspring, manifested in the late stages of ontogenesis, which, in turn, can lead to violations of reproductive function.

2. The depth and scale of these changes vary from the morphological to the molecular level, are dose-dependent.

3. Reproductive technologies with hormonal support of pregnancy and the use of hormonal drugs of the estrogen series can provoke structural and functional disorders of the ovaries in female offspring. However, the dose dependence of such exposure may allow avoiding such negative effects.

References

1. The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. Geneva: World Health Organization, 2018.
2. Blancas I, Olier C, Conde V et al. Real-world data of fulvestrant as first-line treatment of postmenopausal women with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):4274. doi: 10.1038/s41598-021-83622-1

3. Semiglazov VF, Dashjan GA, Semiglazov VV. Endocrinotherapy of Breast Cancer: Overriding Resistance. *Effective Pharmacotherapy. Oncology, Hematology, Radiology*. 2015;1(10):32—43.
4. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med*. 2020;382(6):514—524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149
5. Yusupova LR, Sulaymanova RT, Khayrullin RM et al. Somatometric and behavioral characteristics of the mice offspring in early postnatal development which was prenatally treatment with fulvestrant. *The 6th international symposium of clinical and applied anatomy*. Malinska, KRK island, Rijeka, Croatia. 2014;85.
6. Habriev RU. Guidelines for the experimental study of new pharmacological substances. *Medicine*. 2005;49—51.
7. Gus'kova TA. Preclinical toxicological study of drugs as a guarantee of the safety of their clinical trials. *Russian medical news*. 2010;14;1:91—93.
8. Sulaimanova RT, Murzabaev KhKh, Rakhmatullina IR, Khairullin RM, Sulaimanova LI, Sharafutdinova KI, Arslanbekova RR. A method for modeling the pro-carcinogenic effect of ovary fulvestrant in female offspring in laboratory mice. Patent for invention No. 2722988 dated 06/05/2020
9. Cora MC, Kooistra L, Travlos G. Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse: Review and Criteria for the Staging of the Estrous Cycle Using Stained Vaginal Smears. *Toxicologic Pathology*. 2015;43(6):776—793. doi: 10.1177/0192623315570339

Влияние пренатального действия фулвестранта на яичники потомства лабораторных мышей

Р.Т. Сулайманова^{1,2} 

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация

²Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
rimma2006@bk.ru

Аннотация. *Актуальность.* Фулвестрант используется для лечения рака груди в комплексной терапии. Целью исследования было определение влияния пренатального действия фулвестранта на яичники потомства лабораторных мышей. *Материалы и методы.* Экспериментальные животные были разделены на 4 группы: интактную, контрольную и 2 опытные, по 5 животных в группе. Самкам после оплодотворения на сроке беременности E11,5 инъекции вводили внутримышечно однократно. В контрольной группе (n=5) стерильное касторовое масло вводили в дозе 0,8 мг/кг. В первой опытной группе (n=5) антиэстроген вводили в виде масляного раствора фулвестранта 0,08 мл 0,0005 % в дозе 20 мг/кг. Во второй группе (n=5) вводили антиэстроген в виде масляного раствора фулвестранта 0,4 мл 0,0005 % в дозе 100 мг/кг. *Результаты и обсуждение.* Исследование показало, что в яичниках при введении препарата в дозе 20 мг/кг количество примордиальных фолликулов уменьшалось. Соответственно уменьшилось количество фолликулов последующих поколений. При введении препарата фулвестранта 100 мг/кг на срезах яичника наблюдается склерозирование стромального компонента, сопровождающееся перестройкой сосудистой сети с признаками атрезии и кистозного перерождения фолликулярного эпителия во вторичных и третичных фолликулах, в паренхиме яичника наблюдаются сформированные кисты. *Выводы.* Внутриутробное действие препарата фулвестрант на организм матери при беременности приводит к

стойким структурным изменениям в яичниках потомства, проявляющимся на поздних этапах онтогенеза, что, в свою очередь, может привести к нарушениям репродуктивной функции. Глубина и масштаб этих изменений зависят от дозы.

Ключевые слова: фулвестрант, яичники, лабораторные мыши, потомство, пренатальное введение

Вклад авторов. Автором осуществлена экспериментальная работа, обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи.

Информация о конфликте интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24. 05. 2021. Принята 11. 06. 2021.

Для цитирования: *Sulaymanova R.T.* Effect of the prenatal action of fulvestrant on the ovaries of the offspring of laboratory mice // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 3. С. 256—262. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-256-262

Corresponding author: Sulaimanova Rimma Tagirovna — PhD, Associate Professor of the Department of Histology of the Bashkir State Medical University and Associate Professor of the Department of Morphology and Pathology of the REAVIZ University. 199098, St. Petersburg, st. Kalinina, 8, building 2, Russian Federation. E-mail: rimma2006@bk.ru
Sulaimanova R.T. ORCID 0000-0002-1658-9054

Ответственный за переписку: Сулайманова Римма Тагировна — к. б. н., доцент кафедры гистологии Башкирского государственного медицинского университета и доцент кафедры морфологии и патологии Университета «Реавиз». Российская Федерация, 199098, г. Санкт-Петербург, ул. Калинина, д. 8, к. 2. E-mail: rimma2006@bk.ru
Сулайманова Р.Т. SPIN - код 4933-2131; ORCID 0000-0002-1658-9054